

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/03/2001
TECH CENTER 1600/290
RECEIVED
JUN 27 2002

Applicant's or agent's file reference 1127C/DM	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01966	International filing date (day/month/year) 07 July 2000 (07.07.00)	Priority date (day/month/year) 09 July 1999 (09.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 265/30		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input checked="" type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 January 2001 (29.01.01)	Date of completion of this report 29 August 2001 (29.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01966

1. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☒ the international application as originally filed.

☐ the description. pages 1-52 . as originally filed.

pages _____ . filed with the demand.

pages _____ . filed with the letter of _____ .

pages _____ . filed with the letter of _____ .

☐ the claims. Nos. 1-31 . as originally filed.

Nos. _____ . as amended under Article 19.

Nos. _____ . filed with the demand.

Nos. _____ . filed with the letter of _____ .

Nos. _____ . filed with the letter of _____ .

☐ the drawings. sheets/fig _____ . as originally filed.

sheets/fig _____ . filed with the demand.

sheets/fig _____ . filed with the letter of _____ .

sheets/fig _____ . filed with the letter of _____ .

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description. pages _____

☐ the claims. Nos. _____

☐ the drawings. sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/01966

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II.

The priority claimed for compounds (c)-(e) (II, III, IV, VI) is not valid, since said compounds do not appear in the priority document.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01966

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-31	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-16, 18-31	YES
	Claims	17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-31	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: TAKAHIDE N. ET AL: 'An efficient synthesis of enantiomerically pure 2-[(2R)-arylmorpholin 2-yl]ethanols, key intermediates of tachykinin receptor antagonist', TETRAHEDRON: ASYMMETRY, no. 9, 1998, pages 3251-3262, XP002150499 OXFORD GB, cited in the application.

D2: WO 96 23787 A (SANOFI SA), 8 August 1996 (1996-08-08), cited in the application.

D3: WO 99 28307 A (YAMAGUCHI TAKESHI; SANKYO CO (JP); NISHI TAKAHIDE (JP)), 10 June 1999 (1999-06-10).

D4: WO 00 39072 A (MANCINI SARAH ELIZABETH; UPJOHN CO (US); HENEGAR KEVIN E (US); MAI) 6 July 2000 (2000-07-06).

D5: DATABASE CROSSFIRE [on-line] Beilstein Informationssysteme GmbH; Frankfurt DE, XP002150501 & SYNTH. COMMUN., vol. 19, no. 19, 1989, pages 3313-3322.

D6: K. A. VAN HOUTEN ET AL: 'A new strategy for the design of monoamine oxidase inactivators. Exploratory studies with tertiary allylic and propargylic amino alcohols', JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 120, no. 24, 1998, pages 5864-5872, XP002150500 DC US.

D7: EP 0 776 893 A1 (SANKYO COMPANY LIMITED) 4 June 1997 (1997-06-04).

2. Novelty (PCT Article 33(1) and (2)):

The present application is novel in view of the prior art cited above, since documents D1 and D2 do not describe the use of the same reaction intermediates to obtain the desired family of products. Documents D3 to D5 describe compounds that differ from those of the present application *inter alia* by virtue of the presence of a carbonyl group in the morpholinyl ring. Document D6 does not include the synthesis of the family of compounds claimed.

Therefore, the present application meets the requirements of PCT Article 33(2).

3. Inventive step (PCT Article 33(1) and (3)):

The technical problem addressed by the present application is that of providing novel methods for preparing enantiomerically pure substituted 2-(2-arylmorpholin-2-yl)ethanol, as well as intermediate compounds useful in said methods. Documents D1 and D2 are considered the closest documents, since they

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01966

describe the synthesis of the desired compounds, but make use of other synthesis pathways. Said documents do not lead a person skilled in the art to use intermediate II and the other intermediates in order to obtain the desired class of compounds. Claims 1 to 16 and the intermediates of Claims 19 to 30 are therefore considered to be inventive.

Since the compounds of formula (I) or the salts thereof in an racemic or enantiomerically pure form are known (D7, Examples 51(d), page 530; 70(c), page 538; and 76 (c) page 543) and a separation process using chiral salts is standard practice in asymmetrical synthesis, Claim 17 cannot be considered to be inventive. Only Claim 18, which relates to specific salts, can be considered to be inventive.

With the exception of Claim 17, the present application meets the requirements of PCT Article 33(3).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01966

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

a) The presence of an asterisk in formula II of Claim 1, step a) is not consistent with the definition preceding said formula, since said compounds can also be in racemic form (PCT Article 6).

b) As the term "protecting group", used in Claims 26 and 27, does not define clear limits, it is not acceptable in the product claims (PCT Article 6).

• • • •

•
•
•

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01966

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9623787 A	08-08-1996	FR 2729952 A	02-08-1996
		FR 2729953 A	02-08-1996
		FR 2729954 A	02-08-1996
		AU 3013399 A	19-08-1999
		AU 707901 B	22-07-1999
		AU 4666996 A	21-08-1996
		BR 1100937 A	01-08-2000
		CA 2211668 A	08-08-1996
		CN 1172483 A	04-02-1998
		CZ 9702436 A	12-11-1997
		EP 0807111 A	19-11-1997
		FI 973148 A	29-09-1997
		HU 9800295 A	28-10-1999
		IL 116957 A	20-06-1999
		JP 11507324 T	29-06-1999
		NO 973479 A	29-09-1997
		PL 321640 A	22-12-1997
		US 5977359 A	02-11-1999
		US 5641777 A	24-06-1997
		US 5780466 A	14-07-1998
		US 5869663 A	09-02-1999
		ZA 9600694 A	26-08-1996
W0 9928307 A	10-06-1999	AU 1352399 A	16-06-1999
		JP 11240880 A	07-09-1999
		NO 20002833 A	03-08-2000
W0 0039072 A	06-07-2000	AU 2381900 A	31-07-2000



PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1127C/DM	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 01966	Date du dépôt international(jour/mois/année) 07/07/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 09/07/1999
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

- ☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

PREPARATION DE DERIVES DE 2-(2-ARYLMORPHOLIN-2-YL)ETHANOL ET INTERMEDIAIRES

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 00/01966

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D265/30 C07C215/30 C07C271/16 C07C33/30 C07D303/08
C07D309/12 C07C47/273 C07C33/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	TAKAHIDE N. ET AL: "An efficient synthesis of enantiomerically pure 2-[(2R)-arylmorpholin 2-yl]ethanols, key intermediates of tachykinin receptor antagonist" TETRAHEDRON : ASYMMETRY, no. 9, 1998, pages 3251-3262, XP002150499 OXFORD GB cité dans la demande le document en entier	1-30
Y	WO 96 23787 A (SANOFI SA) 8 août 1996 (1996-08-08) cité dans la demande revendications	1-30

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J



C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	K. A. VAN HOUTEN ET AL: "A new strategy for the design of monoamine oxidase inactivators. Exploratory studies with tertiary allylic and propargylic amino alcohols" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 120, no. 24, 1998, pages 5864-5872, XP002150500 DC US le document en entier	1-30
A	--- DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Informationssysteme GmbH; Frankfurt DE, XP002150501 abrégé & SYNTH. COMMUN., vol. 19, no. 19, 1989, pages 3313-3322,	1
A	--- WO 99 28307 A (YAMAGUCHI TAKESHI ;SANKYO CO (JP); NISHI TAKAHIDE (JP)) 10 juin 1999 (1999-06-10) revendications	1-30
P,A	--- WO 00 39072 A (MANCINI SARAH ELIZABETH ;UPJOHN CO (US); HENEGAR KEVIN E (US); MAI) 6 juillet 2000 (2000-07-06) revendications -----	1-30



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 12 mars 2001 (12.03.01)	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1127C/DM
Demande internationale no PCT/FR00/01966	Date de priorité (jour/mois/année) 09 juillet 1999 (09.07.99)
Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 juillet 2000 (07.07.00)	
Déposant AULOMBARD, Alain etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

29 janvier 2001 (29.01.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller no de téléphone: (41-22) 338.83.38
---	---



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 31 AUG 2001

WIPO

15T



Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1127/DM	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01966	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 09/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D265/30		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☒ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 29/01/2001	Date d'achèvement du présent rapport 29.08.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Gregoire, A N° de téléphone +49 89 2399 2994 



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01966

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-52 version initiale

Revendications, N°:

1-31 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01966

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

II. Priorité

1. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
- ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
 - ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
2. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :
voir feuille séparée

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	1-31
	Non :	Revendications	
Activité inventive	Oui :	Revendications	1-16, 18-31
	Non :	Revendications	17
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-31
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01966



Concernant le point II

Priorité

La priorité revendiquée pour les composés c)-e) (II, III, IV, VI) n'est pas valable puisqu'ils ne figurent pas dans le document de priorité.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1) Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: TAKAHIDE N. ET AL: 'An efficient synthesis of enantiomerically pure 2-[(2R)-arylmorpholin 2-yl]ethanols, key intermediates of tachykinin receptor antagonist' TETRAHEDRON : ASYMMETRY, no. 9, 1998, pages 3251-3262, XP002150499 OXFORD GB cité dans la demande
- D2: WO 96 23787 A (SANOFI SA) 8 août 1996 (1996-08-08) cité dans la demande
- D3: WO 99 28307 A (YAMAGUCHI TAKESHI ;SANKYO CO (JP); NISHI TAKAHIDE (JP)) 10 juin 1999 (1999-06-10)
- D4: WO 00 39072 A (MANCINI SARAH ELIZABETH ;UPJOHN CO (US); HENEGAR KEVIN E (US); MAI) 6 juillet 2000 (2000-07-06)
- D5: DATABASE CROSSFIRE [en ligne] Beilstein Informationssysteme GmbH; Frankfurt DE, XP002150501 & SYNTH. COMMUN., vol. 19, no. 19, 1989, pages 3313-3322,
- D6: K. A. VAN HOUTEN ET AL: 'A new strategy for the design of monoamine oxidase inactivators. Exploratory studies with tertiary allylic and propargylic amino alcohols' JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 120, no. 24, 1998, pages 5864-5872, XP002150500 DC US
- D7: EP 0 776 893 A1 (SANKYO COMPANY LIMITED) 4 juin 1997 (1997-06-04)

2) Nouveauté (Art. 33 (1) et (2) PCT) :

La présente demande est nouvelle au vu de l'état de la technique cité ci-dessus



puisque les documents D1 et D2 ne décrivent pas les mêmes intermédiaires réactionnels pour obtenir la famille de produits désirés. Les documents D3 à D5 décrivent des composés qui diffèrent de ceux de la présente demande entre autres par la présence d'un groupe carbonyle dans le cycle morpholinyle. Le document D6 ne comprend pas de synthèse de la famille de composés revendiqués.

La présente demande remplit donc les conditions de l'art. 33 (3) PCT.

3) Activité inventive (Art. 33 (1) et (3) PCT) :

Le problème technique soulevé par la présente demande est la mise à disposition de nouveaux procédés pour la préparation de 2-(2-arylmorpholin-2-yl)éthanol substitués sous forme énantiomériquement pure ainsi que des composés intermédiaires utiles dans ces procédés. Les documents D1 et D2 sont considérés comme les plus proches puisqu'ils décrivent la synthèse des composés désirés utilisant cependant d'autres voies synthétiques. Ces documents n'incitent pas l'homme de la technique à passer par l'intermédiaire II et les autres afin d'obtenir la classe de composés désirée. Les revendications 1 à 16 ainsi que les intermédiaires 19 à 30 sont donc considérées comme inventives.

Etant donné que les composés de formule (I) ou ses sels sont connus sous forme racémique ou énantiomériquement pure (D7 : exemples 51(d) p. 530, 70(c) p.538 et 76(c) p. 543) et que la séparation à l'aide de sels chiraux est une pratique courante en synthèse asymétrique, la revendication 17 ne peut être considérée comme inventive. Seule la revendication 18 spécifiant des sels particuliers peut être considérée comme inventive.

A l'exception de la revendication 17, la présente demande remplit les conditions de l'Art. 33 (3) PCT.

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

- a) La présence d'une astérisque sur la formule II de la revendication 1 étape a) n'est pas appropriée à la définition précédant cette formule puisque ces composés peuvent être également sous forme racémique (Art. 6 PCT).



b) Le terme "groupe protecteur", utilisé dans les revendications 26 et 27, n'ayant pas de limites claires, il n'est pas acceptable dans les revendications de produits (Art. 6 PCT).



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
18 janvier 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/04105 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:

C07D 265/30, C07C 215/30, 271/16, 33/30, C07D
303/08, 309/12, C07C 47/273, 33/48

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/01966

(22) Date de dépôt international: 7 juillet 2000 (07.07.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:

99/09061 9 juillet 1999 (09.07.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):

SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): AULOM-
BARD, Alain [FR/FR]; 1, rue de la Manade, F-34970

Lattes (FR). BERNON, Françoise [FR/FR]; 130, rue du
Mazet, F-34980 Saint Gély du Fesc (FR). BONNEFOY,
Sabrina [FR/FR]; 75, rue Circé, F-34090 Montpellier
(FR). BURGOS, Alain [FR/US]; 232 Fox Run, Exton,
PA 19341 (US). CABOS, Claude [FR/FR]; 4, rue des
Zinnias, F-34990 Juvignac (FR). LUCAS, Eric [FR/FR];
L'Aire, Mas d'Agres, F-34150 La Boissière (FR).

(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

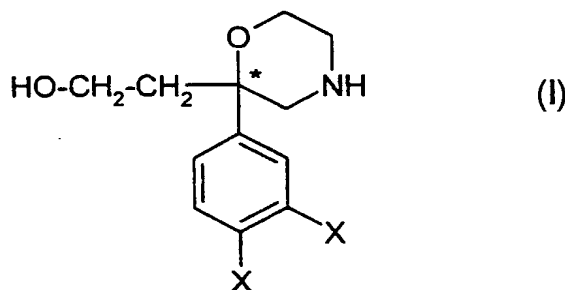
(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 2-(2-ARYLMORPHOLIN-2-YL)ETHANOL DERIVATIVES AND INTERMEDIATES

(54) Titre: PREPARATION DE DERIVES DE 2-(2-ARYLMORPHOLIN-2-YL)ETHANOL ET INTERMEDIAIRES



(57) Abstract: The invention concerns novel methods for preparing enantiopure compounds of formula (I) wherein X represents a halogen atom, its additive salts with mineral or organic acids, or its salts with optically active organic acids. The invention also concerns intermediate compounds of formulae (II); (IV), (V), (VI), (VII), (XIII), (XIV), (XIX) and (XX). The invention further concerns enantiomerically pure compounds of formula (I), in the form of optically active salt with optically active organic acids.

(57) Abrégé: L'invention concerne de nouveaux procédés de préparation de composés, sous forme énantiomériquement pure, de formule (I), dans laquelle X représente un atome d'halogène, de ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ou de ses sels avec des acides organiques optiquement actifs. L'invention a aussi pour objet les composés intermédiaires de formule (II), (IV), (V), (VI), (VII), (XIII), (XIV), (XIX) ET (XX). L'invention concerne enfin les composés de formule (I), énantiomériquement purs, sous forme de sel optiquement actif avec des acides organiques optiquement actifs.

WO 01/04105 A1



(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Publiée:

- *Avec rapport de recherche internationale.*
- *Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

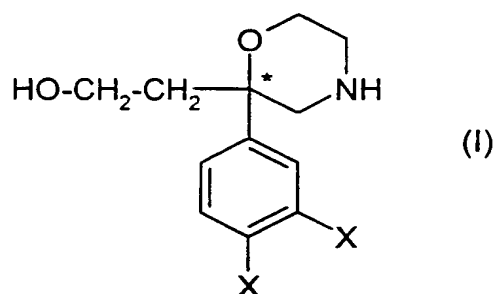
PREPARATION DE DERIVES DE 2-(2-ARYLMORPHOLIN-2-YL)ETHANOL ET INTERMEDIAIRE

5

La présente invention a pour objet de nouveaux procédés de préparation de dérivés de 2-(2-arylmorpholin-2-yl)éthanol substitués, sous forme énantiomériquement pure, ainsi que des composés intermédiaires utiles dans ces procédés.

10

Les dérivés de 2-(2-arylmorpholin-2-yl)éthanol substitués de formule :



15

dans laquelle X représente un atome d'halogène et * indique la position de l'atome de carbone asymétrique, sont des intermédiaires clés pour la préparation de composés antagonistes des récepteurs des tachykinines tels que ceux décrits dans la demande internationale WO 96/23787 et dans la demande EP-A-776 893. Ainsi, par exemple, le (R)-(+)-3-{1-[2-(4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl)éthyl]-4-phényl}pipéridin-4-yl-1,1-diméthylurée est décrit comme un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs NK₂ humains de la neurokinine A (X. Emonds-Alt et al., Neuropeptides, 1997, 31 (5), 449-458) et, en conséquence, peut être utile notamment dans le traitement des affections du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire, et du système nerveux central ainsi que de la douleur et de la migraine.

20

25

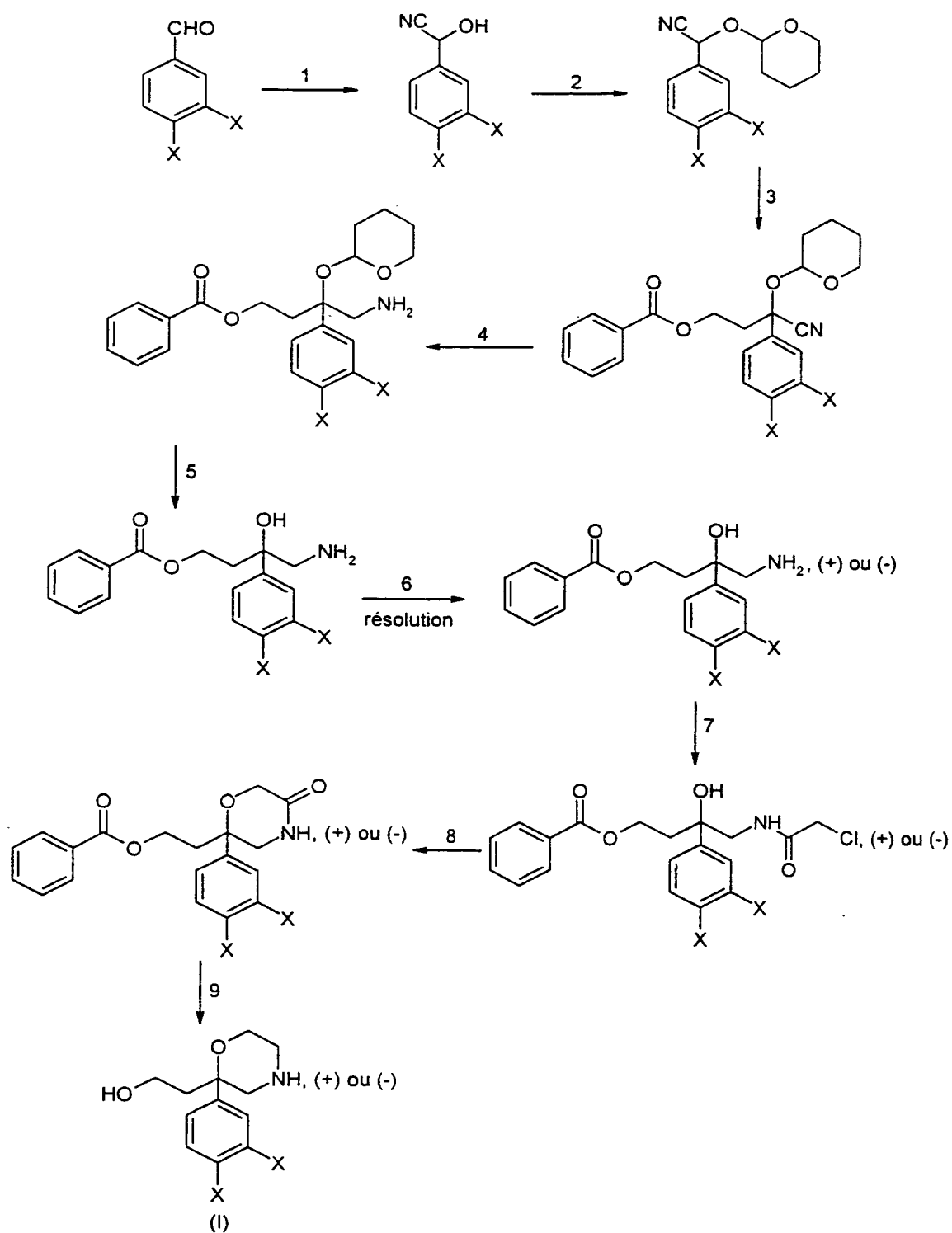
Par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore, de fluor ou d'iode.

De préférence, la présente invention a pour objet de nouveaux procédés de préparation de composés de formule (I), énantiomériquement purs, dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor.

30

La préparation de composés de formule (I) est illustrée dans la demande internationale WO 96/23787 et s'effectue selon le schéma 1 ci-après dans lequel X représente un atome d'halogène.

SCHEMA 1



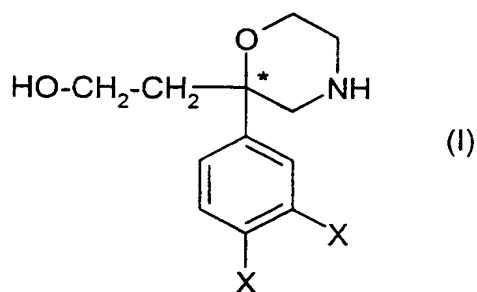
Toutefois, ce procédé comporte des inconvénients, suffisants pour l'écarter de toute utilisation à l'échelle industrielle.

Par exemple, le composé de formule (I) dans laquelle X représente un atome de fluor préparé par ce procédé est obtenu avec un rendement très peu élevé, de l'ordre de 1 à 2 % calculé à partir du dérivé benzaldéhyde de départ, d'après la description de la demande WO 96/23787.

5 Le composé de formule (I) dans laquelle X représente un atome de chlore ou de fluor, peut également être préparé suivant le procédé énantiosélectif décrit dans Tetrahedron : Asymmetry, 1998, 9, 3251-3262. Toutefois ce procédé a l'inconvénient d'utiliser des matières premières tels que le dicétène et des réactifs tels que le dichlorobis(triphényl phosphine)palladium (II), l'AD-mix-β® ou l'azodicarboxylate de diéthyle
10 dont les prix rendent la production de composé de formule (I), à l'échelle industrielle, fort onéreuse.

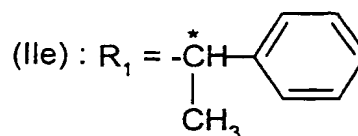
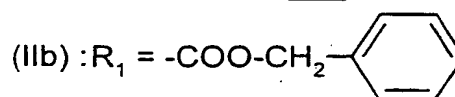
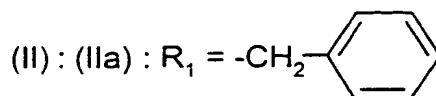
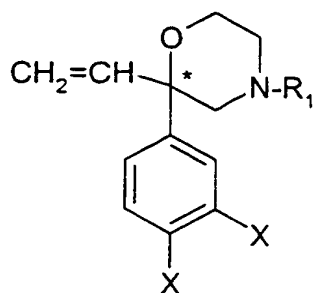
On a maintenant trouvé de nouveaux procédés de préparation du composé de formule (I) énantiomériquement pur à partir de matières
15 premières et de réactifs simples et avec des rendements de l'ordre de 5 à 25 %.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé A de préparation d'un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



20 dans laquelle X représente un atome d'halogène, de ses sels avec des acides minéraux ou organiques ou de ses sels avec des acides organiques optiquement actifs, caractérisé en ce que :

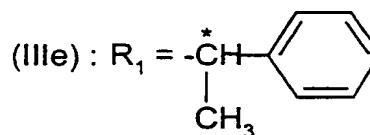
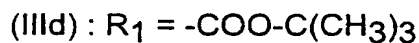
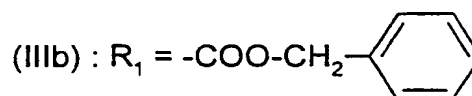
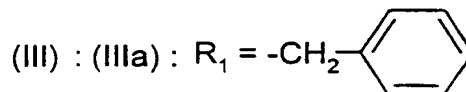
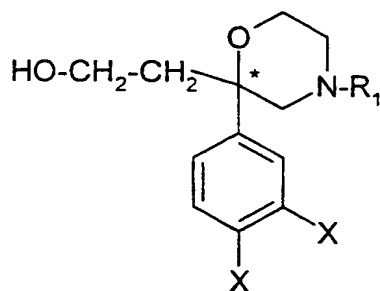
25 a) on transforme un composé, sous forme racémique, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme énantiomériquement pure, de formule :



5

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) et R_1 représente un groupe N-protecteur choisi parmi un groupe benzyle, un groupe benzyloxycarbonyle, un groupe 1-chloroéthylloxycarbonyle, un groupe *tert*-butylloxycarbonyle ou un groupe α -méthylbenzyle, en un composé, sous forme racémique, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme énantiomériquement pure, de formule :

10



15

b) on déprotège le composé de formule (III) ainsi obtenu ;

c) le cas échéant, lorsque le composé de formule (I) ainsi obtenu est sous forme racémique, on sépare les énantiomères, et, éventuellement, on transforme le composé de formule (I), énantiomériquement pur, en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

20

De préférence, dans le procédé A, R₁ représente un groupe benzyle ou un groupe benzyloxycarbonyle.

Lorsque X représente un atome de chlore, de préférence, dans le procédé A, R₁ représente un groupe *tert*-butyloxycarbonyle ou un groupe 1-chloroéthylloxycarbonyle.

Lorsque, dans le procédé A selon l'invention, on utilise aux étapes a) et b) des réactions non racémisantes et conservatrices de la chiralité, on prépare directement un composé de formule (I) énantiomériquement pur, en utilisant comme composé de départ, un composé de formule (II) énantiomériquement pur.

A l'étape a) du procédé A, on transforme un composé de formule (II) en un composé de formule (III) selon les méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art.

De préférence, à l'étape a), on soumet un composé de formule (II) d'abord à une réaction d'hydroboration puis à une réaction d'oxydation pour obtenir un composé de formule (III).

La réaction d'hydroboration d'un alcène dissymétrique de formule (II), puis la réaction d'oxydation in situ de l'organoborane formé intermédiairement pour donner l'alcool primaire de formule (III) s'effectuent selon les méthodes classiques, telles que celles décrites dans J. Am. Chem. Soc., 1974, 96 (25), 7765-7770 ou dans J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4708-4712.

Les agents d'hydroboration utilisés, bien connus de l'homme de l'art, sont par exemple, soit des complexes du borane tels que, le complexe borane-tétrahydrofurane ou le complexe borane-diméthylsulfure, soit le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane ou 9-BBN. Le borane utilisé peut également être généré in situ, selon des méthodes classiques, à partir par exemple de borohydure de sodium ou de borohydure de lithium et d'un acide tel qu'un acide de Lewis.

De préférence, on utilise le complexe borane-tétrahydrofurane, le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane ou le borane généré in-situ par action du chlorure de triméthylsilyle sur le borohydure de sodium.

Lorsqu'on utilise le complexe borane-tétrahydrofurane, ce dernier intervient dans la réaction à raison de 0,3 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (II).

Lorsqu'on utilise le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane, ce dernier intervient dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (II).

Lorsqu'on génère le borane in-situ par action du chlorure de triméthylsilyle sur le borohydrure de sodium, ces derniers sont utilisés à raison de 3 à 5 équivalents molaires chacun par équivalent molaire de composé de formule (II).

5 La réaction d'hydroboration s'effectue dans un solvant inerte comme un éther tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane ou le diéthylène glycol diméthyl éther, ou comme un hydrocarbure aromatique tel que le toluène ou le xylène, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant et pendant un temps compris entre 5 et 48 heures.

10 L'organoborane formé intermédiairement est ensuite soumis à une réaction d'oxydation classique. De manière préférentielle, on effectue la réaction d'oxydation dans des conditions de catalyse par transfert de phase en utilisant un peroxyde, en présence d'une base forte et d'un catalyseur de transfert de phase dans un solvant inerte et de l'eau.

15 Comme peroxyde on préfère utiliser le peroxyde d'hydrogène. Ce dernier intervient dans la réaction à raison de 3 à 5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (II).

20 La base utilisée lors de la réaction est choisie parmi un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium. Elle intervient dans la réaction à raison de 1 à 2 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (II).

25 Le catalyseur de transfert de phase est choisi parmi les sels d'ammonium quaternaires substitués tel que l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium. Il intervient dans la réaction à raison de 0,01 à 0,1 équivalent molaire par équivalent molaire de composé de formule (II).

La réaction d'oxydation est conduite dans l'un des solvants précités ci-dessus pour la réaction d'hydroboration et à une température comprise entre 0°C et 60°C.

30 Cette réaction d'oxydation est très exothermique et nécessite un contrôle du débit d'introduction du peroxyde ainsi que de la température du milieu réactionnel.

La réaction se déroule pendant un temps compris entre la durée d'introduction de la solution de peroxyde d'hydrogène et 48 heures.

35 Le mélange peroxyde d'hydrogène/tétrahydrofurane étant considéré comme dangereux au stade industriel, il est préférable d'effectuer la réaction d'oxydation dans un solvant aromatique, de préférence le toluène. Dans ce cas, un échange de solvant peut être nécessaire avant

la réaction d'oxydation ou, préférentiellement, avant la réaction d'hydroboration.

A l'étape b) du procédé A, on déprotège le composé de formule (III) ainsi obtenu selon les méthodes classiques.

5 Ainsi, la déprotection du groupe benzyle du composé de formule (IIIa), la déprotection du groupe benzyloxycarbonyle du composé de formule (IIIb) ou la déprotection du groupe α -méthylbenzyle du composé de formule (IIIc) s'effectue par hydrogénolyse, de préférence par hydrogénation catalytique ou par catalyse par transfert d'hydrogène.

10 L'hydrogénation catalytique s'effectue dans un solvant inerte tel qu'un alcool (le méthanol, l'éthanol ou le propan-2-ol par exemple), un hydrocarbure aromatique (toluène ou xylène, par exemple), un ester (l'acétate d'éthyle par exemple), ou dans un mélange de ces solvants précités, en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, le nickel de Raney, sous une pression comprise entre 1 et 10 bars, à une
15 température comprise entre 0°C et 100°C et pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

20 La catalyse par transfert d'hydrogène s'effectue en utilisant le formiate d'ammonium, en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, dans un solvant inerte tel qu'un alcool (le méthanol ou l'éthanol par exemple), à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant et pendant un temps compris entre 2 et 48 heures.

25 La déprotection du groupe 1-chloroéthoxyloxycarbonyle du composé de formule (IIId) s'effectue par réaction avec le méthanol à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

30 La déprotection du groupe *tert*-butyloxycarbonyle du composé de formule (IIId) s'effectue par hydrolyse acide au moyen d'acide chlorhydrique ou d'acide trifluoroacétique par exemple, dans un solvant inerte tel qu'un alcool (le méthanol ou l'éthanol par exemple), un éther (l'éther diéthylique, le dioxane ou le tétrahydrofurane par exemple), un hydrocarbure halogéné (le dichlorométhane par exemple) et à une
35 température comprise entre -10°C et la température de reflux du solvant.

Lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous forme racémique, on sépare, à l'étape c), les énantiomères selon les méthodes connues. De préférence, la séparation est effectuée par préparation d'un sel optiquement actif, par action d'un acide organique optiquement actif tel

que l'acide L-(+) ou D-(-)mandélique, l'acide L-(-) ou D-(+)-di-para-toluoyltartrique, l'acide L-(+) ou D-(-)-tartrique, l'acide L-(-) ou D-(+)-dibenzoyltartrique ou l'acide (1R)-(-) ou (1S)-(+)-10-camphorsulfonique, puis séparation des isomères, par exemple, par cristallisation. L'énantiomère recherché est libéré de son sel en milieu basique.

De préférence, on effectue la séparation des énantiomères du composé de formule (I) par formation d'un sel optiquement actif, par action de l'acide L-(-) ou D-(+)-di-para-toluoyltartrique.

Les composés de formule (I), énantiomériquement purs, sous forme de sels optiquement actifs avec des acides organiques optiquement actifs sont nouveaux et font partie de l'invention.

Les composés de formule (I), énantiomériquement purs, sous forme de sels optiquement actifs avec des acides organiques optiquement actifs, dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor sont préférés.

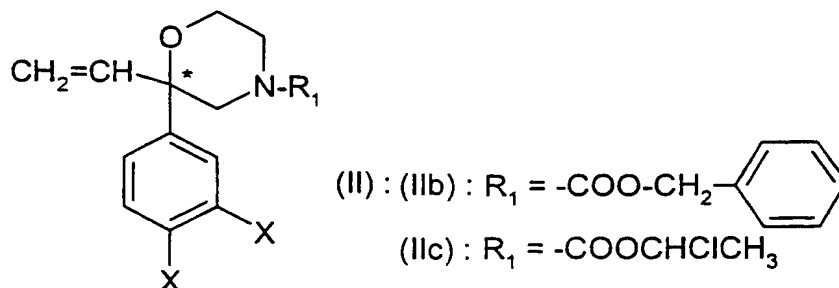
Les composés de formule (I), énantiomériquement purs, sous forme de sels avec l'acide L-(-) ou D-(+)-di-para-toluoyltartrique sont préférés.

Les composés de formule (II), sous forme énantiomériquement pure, sous forme de racémique ou sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, et leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques sont nouveaux et font partie de l'invention.

Les composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor sont préférés.

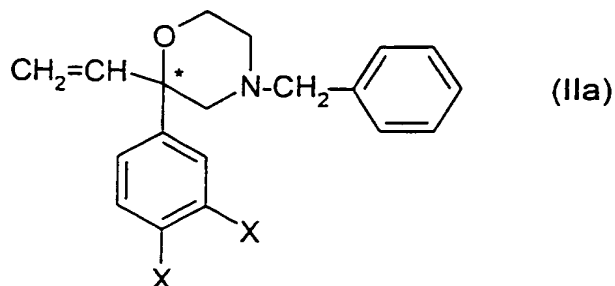
Les composés de formule (II) dans laquelle R₁ représente un groupe benzyle ou un groupe benzyloxycarbonyle sont préférés.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé B de préparation d'un composé, sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique, de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₁ représente un groupe benzyloxycarbonyle ou un groupe 1-chloroéthylloxycarbonyle,

caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé, sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique, de formule :



dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (II), avec
5 du chloroformiate de benzyle ou du chloroformiate de 1-chloroéthyle, en présence d'une base, avec ou sans solvant.

De préférence, dans le procédé B, R₁ représente un groupe benzyloxycarbonyle.

Le chloroformiate de benzyle ou le chloroformiate de 1-chloroéthyle
10 est utilisé dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (IIa).

La base utilisée dans la réaction est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal
15 alcalin tels que le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium.

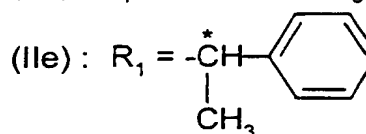
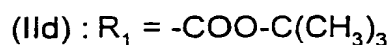
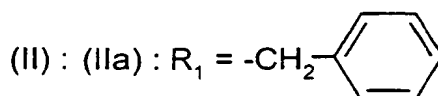
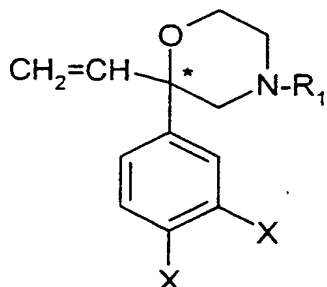
La base est utilisée dans la réaction à raison de 0,01 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (IIa).

Lorsque la réaction est effectuée dans un solvant celui-ci est choisi
20 parmi un hydrocarbure aromatique tel que le toluène ou le xylène, un hydrocarbure halogéné tel que le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le chlorobenzène ou le dichlorobenzène, un éther tel que le tétrahydrofurane, le dioxane ou le diméthoxyéthane, un ester tel que l'acétate d'éthyle, un amide tel que le N,N-diméthylformamide, un nitrile tel que l'acétonitrile ou une cétone telle que
25 l'acétone.

La réaction s'effectue à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant et pendant un temps compris entre 1 à
30 24 heures.

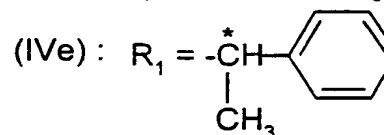
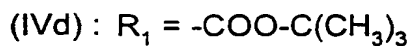
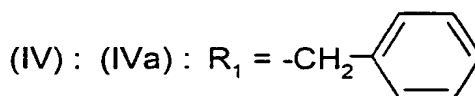
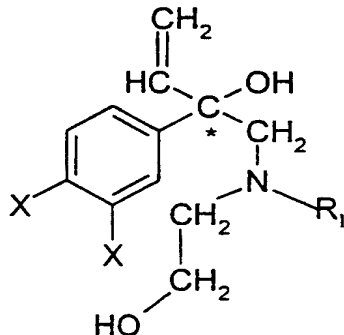
Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé C de préparation d'un composé, sous forme énantiomériquement pure, sous

forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme racémique, de formule :



5

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 représente un groupe benzyle, un groupe *tert*-butyloxycarbonyl ou un groupe α -méthylbenzyle, de ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce qu'on cyclise un composé, sous forme énantiomériquement pure, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme de racémique, de formule :



10

dans laquelle X et R_1 sont tels que définis pour un composé de formule (II), et, éventuellement on transforme le composé de formule (II) ainsi obtenu en un de ses sels.

De préférence, dans le procédé C, R_1 représente un groupe benzyle.

15

La réaction de cyclisation d'un diol de formule (IV) en un dérivé morpholinique de formule (II) peut s'effectuer selon des méthodes connues telles que décrites, par exemple, dans J. Med. Chem., 1994, 37, 2791-2796.

De façon préférentielle, on effectue la réaction de cyclisation dans des conditions de catalyse par transfert de phase en utilisant un halogénure d'alkyle ou d'aryle sulfonyle, en présence d'une base forte et d'un catalyseur de transfert de phase, dans un solvant inerte en mélange avec de l'eau.

La réaction de l'alcool primaire du composé de formule (IV) avec un halogénure d'alkyle ou d'aryle sulfonyle, en présence d'une base forte, permet d'abord de former un alkyle ou aryle sulfonate ester qui, dans les conditions réactionnelles, se cyclise in-situ, pour former le cycle morpholinique.

On a trouvé que lorsqu'on effectue la réaction de cyclisation d'un composé de formule (IV) énantiomériquement pur dans les conditions précitées, on obtient un composé de formule (II) énantiomériquement pur dont l'atome de carbone asymétrique possède la même configuration.

Parmi les halogénures d'alkyle ou d'aryle sulfonyle on préfère le chlorure de méthanesulfonyle, le chlorure de benzènesulfonyle ou le chlorure de *p*-toluènesulfonyle.

L'halogénure d'alkyle ou d'aryle sulfonyle intervient dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (IV).

La base utilisée lors de la réaction est choisi parmi un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

La base intervient dans la réaction à raison de 5 à 10 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (IV).

Le catalyseur de transfert de phase est choisi parmi les sels d'ammonium quaternaires substitués tel que le chlorure de benzyltriéthylammonium.

Le catalyseur intervient dans la réaction à raison de 0,01 à 0,1 équivalent molaire par équivalent molaire de composé de formule (IV).

La réaction s'effectue dans un solvant inerte comme un hydrocarbure aromatique tel que le toluène ou le xylène.

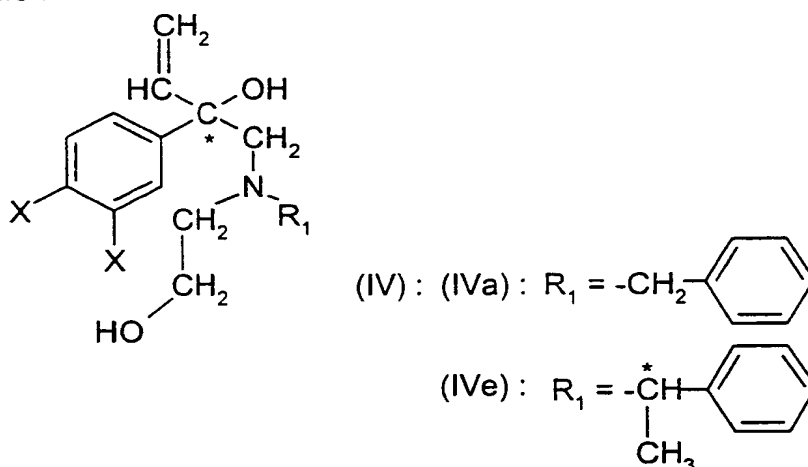
La réaction est conduite à une température comprise entre la température ambiante et 60°C et se déroule sur une période de 1 à 24 heures.

Le composé de formule (IV), sous forme énantiomériquement pure, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme de racémique, et ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques sont nouveaux et font partie de l'invention.

Le composé de formule (IV) dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor est préféré.

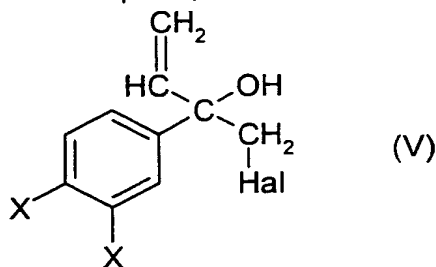
Le composé de formule (IV) dans laquelle R₁ représente un groupe benzyle est préféré.

5 Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé D de préparation d'un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :

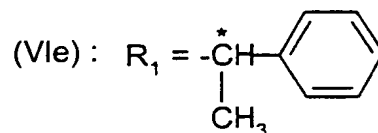
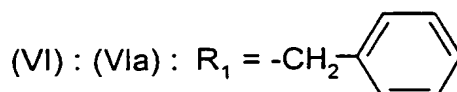
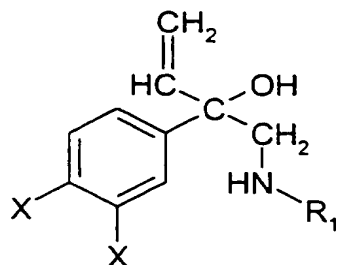


10 dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₁ représente un groupe benzyle ou un groupe α -méthylbenzyle, de ses sels avec des acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que :

a) on fait réagir un composé, sous forme racémique, de formule :



15 dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (IV) et Hal représente un atome d'halogène, avec la benzylamine ou avec la R(+) ou la S(-)- α -méthylbenzylamine, en présence d'une base, dans un solvant inerte, pour obtenir un composé, sous forme racémique ou sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, de formule :



b) on sépare les énantiomères ou les diastéréoisomères du composé de formule (VI) ainsi obtenu ;

c) on fait réagir le composé de formule (VI), énantiomériquement pur :

5 - soit avec de l'oxyde d'éthylène, en présence catalytique d'un acide, dans un solvant inerte ;

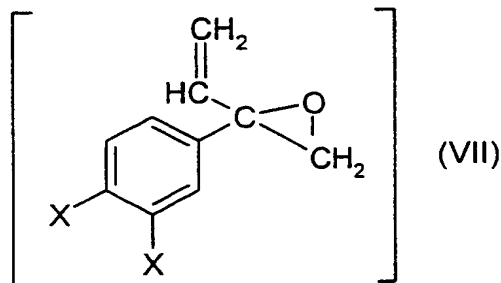
- soit avec un composé de formule $Hal'''-CH_2-CH_2-O-R_2$ (XXI) dans laquelle R_2 représente un groupe O-protecteur et Hal''' représente un atome d'halogène, en présence d'une base, dans un solvant inerte, suivi de la déprotection du groupe O-protecteur :

10 et éventuellement, on transforme le composé de formule (IV), énantiomériquement pur, en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

De préférence, dans le procédé D, R_1 représente un groupe benzyle.

15 De préférence, à l'étape a) du procédé D, on utilise un composé de formule (V) dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome.

A l'étape a) du procédé D, le composé de formule (V) est d'abord transformé en un dérivé époxyde intermédiaire de formule :



20

qui, dans les conditions réactionnelles, réagit avec l'amine pour donner le composé de formule (VI).

L'amine intervient dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (V).

La base utilisée dans la réaction est choisie parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tel que le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium. De préférence, on utilise le bicarbonate de sodium.

5 La base intervient dans la réaction à raison de 1 à 2 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (V).

Le solvant inerte est choisi parmi les solvants polaires tels que l'acétonitrile, le propionitrile ou la 1-méthyl-2-pyrrolidinone. Le propionitrile constitue un solvant préféré.

10 La réaction est conduite à une température comprise entre 80°C et 120°C.

La réaction s'effectue sur une période de 5 à 24 heures.

A l'étape b) du procédé D, on sépare les énantiomères du composé de formule (VIa) ainsi obtenu selon les méthodes classiques. De
15 préférence, la séparation peut être effectuée par préparation d'un sel optiquement actif, par action d'un acide organique optiquement actif tel que l'acide L-(+) ou D-(-)-mandélique, l'acide L-(-) ou D-(+)-di-paratoluoyltartrique, l'acide L-(+) ou D-(-)-tartrique, l'acide L-(-) ou D-(+)-dibenzoyltartrique, puis séparation des isomères, par exemple, par
20 cristallisation. L'énantiomère recherché est libéré de son sel en milieu basique.

De préférence, on effectue la séparation des énantiomères du composé de formule (VIa) par formation d'un sel optiquement actif, par action de l'acide L-(+) ou D-(-)-mandélique.

25 A l'étape b) du procédé D, on sépare les diastéréoisomères du composé de formule (VIb) ainsi obtenu selon les méthodes classiques. De préférence, la séparation peut être effectuée par préparation d'un sel avec un acide minéral ou organique, ou avec un acide organique optiquement actif tel que ceux précédemment cités, puis séparation des
30 diastéréoisomères, par exemple, par cristallisation. Le diastéréoisomère recherché peut être libéré de son sel en milieu basique.

A l'étape c) du procédé D, la réaction du composé de formule (VI), énantiomériquement pur, avec l'oxyde d'éthylène est mise en œuvre dans un réacteur de type hydrogénateur, puisqu'aux températures utilisées
35 l'oxyde d'éthylène est sous forme gazeuse.

L'oxyde d'éthylène intervient dans la réaction à raison de 5 à 15 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (VI).

Le solvant peut être par exemple un alcool tel que le méthanol.

L'acide utilisé en quantité catalytique dans la réaction est choisi parmi les acides minéraux ou organiques classiques tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique.

5 On a trouvé que l'on peut effectuer la réaction entre le composé de formule (VI) et l'oxyde d'éthylène sans catalyse acide en utilisant comme composé de départ le composé de formule (VI) énantiomériquement pur sous forme de sel avec un acide optiquement actif, de préférence avec l'acide L-(+) ou D(-)-mandélique.

10 La réaction est conduite à une température comprise entre 0°C et 60°C et s'effectue pendant un temps compris entre 2 et 24 heures.

Selon l'autre alternative de l'étape c) du procédé D, le groupe protecteur R₂ est choisi parmi les groupe O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tel que le groupe tétrahydropyran-2-yle.

15 De préférence, on utilise un composé de formule (XXI) dans laquelle Hal^{'''} représente un atome de chlore ou de brome.

Le composé de formule (XXI) intervient dans la réaction à raison de 1 à 2 équivalents molaires par équivalent molaire du composé de formule (VI).

20 La base utilisée dans la réaction est choisie parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tel que le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium.

La base intervient dans la réaction à raison de 1 à 2 équivalents molaires par équivalent molaire du composé de formule (VI).

25 Le solvant inerte est choisi parmi les solvants polaires tels que l'acétonitrile, le propionitrile ou la 1-méthyl-2-pyrrolidone.

La réaction est conduite à une température comprise entre 80°C et 120°C et s'effectue sur une période de 5 à 24 heures.

30 La déprotection du groupe O-protecteur R₂ s'effectue selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque R₂ représente un groupe tétrahydropyran-2-yle, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant un acide tel que l'acide chlorhydrique.

35 La réaction s'effectue dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le méthanol ou dans un solvant aromatique tel que le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant et pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

Le composé de formule (VI), sous forme racémique, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme énantiomériquement pure,

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques ou ses sels avec des acides optiquement actifs, sont nouveaux et font partie de l'invention.

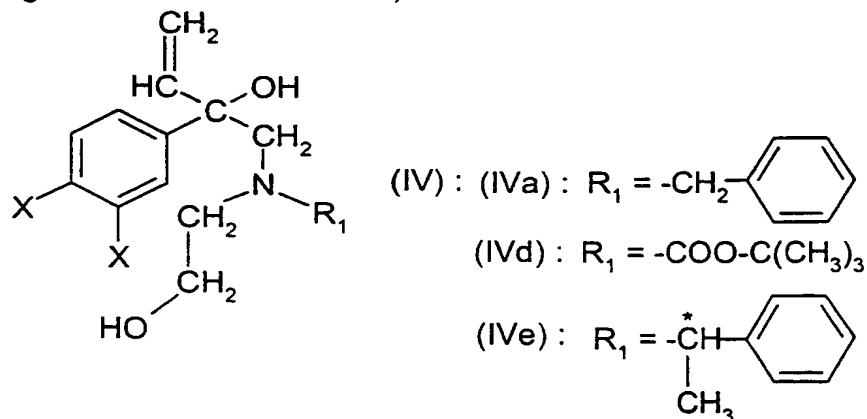
Le composé de formule (VIa), énantiomériquement pur, sous forme de sel avec l'acide L-(+) ou D-(-)-mandélique est préféré.

5 Le composé de formule (VI) dans laquelle X représente un atome de chlore ou de fluor est préféré.

Le composé de formule (VI) dans laquelle R₁ représente un groupe benzyle est préféré.

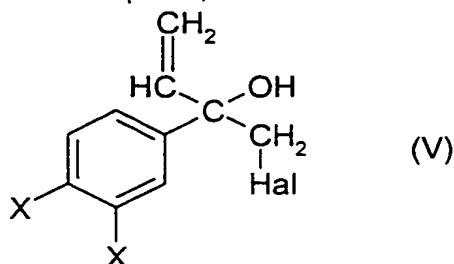
10 Le composé de formule (XXI) se prépare par protection de dérivés 2-halogénoéthanol selon les méthodes classiques telles que celles décrites dans Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973 et dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene et P.G.M. Wutts, Ed. John Wiley et Sons, 1991.

15 Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé E de préparation d'un composé, sous forme racémique ou sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, de formule :



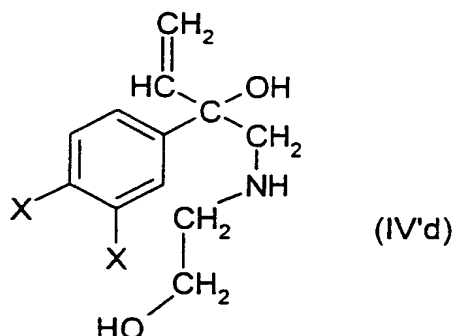
20 dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₁ représente le groupe benzyle, le groupe tert-butyl-oxycarbonyl ou le groupe α-méthylbenzyle, de ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que :

a) on fait réagir un composé, sous forme racémique, de formule :



dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (IV) et Hal représente un atome d'halogène, soit avec du 2-(benzylamino)-1-éthanol, soit avec du 2-amino-1-éthanol ou soit avec du (R) ou (S)-2-(α -méthylbenzylamino)-1-éthanol, en présence d'une base et dans un solvant inerte, et, éventuellement on transforme le composé de formule (IVa) ou (IVe) ainsi obtenu en un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

b) le cas échéant, lorsqu'à l'étape a), on met en œuvre le composé de formule (V) avec du 2-amino-1-éthanol, on traite le composé ainsi obtenu de formule :



avec du di-*tert*-butyldicarbonate, en présence d'une base et dans un solvant inerte pour obtenir le composé de formule (IVd).

De préférence, dans le procédé E, R₁ représente un groupe benzyle.

De préférence, à l'étape a) du procédé E, on utilise un composé de formule (V) dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Comme à l'étape a) du procédé D, le composé de formule (V) est d'abord transformé en dérivé époxyde intermédiaire de formule (VII) qui, dans les conditions réactionnelles, réagit in-situ avec le dérivé aminoéthanol pour donner le composé de formule (IVa), (IVe) ou (IV'd).

Le dérivé aminoéthanol intervient dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (V).

La base utilisée dans la réaction est choisie parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium. De préférence, on utilise le bicarbonate de sodium.

La base intervient à raison de 1 à 2 équivalents molaires par équivalent molaire de composés de formule (V).

Le solvant inerte est choisi parmi les solvants polaires tels que l'acétonitrile, le propionitrile ou la 1-méthyl-2-pyrrolidinone. La 1-méthyl-2-pyrrolidinone constitue un solvant préféré.

La réaction est conduite à une température comprise entre 80 et 120°C et pendant un temps compris entre 10 et 24 heures.

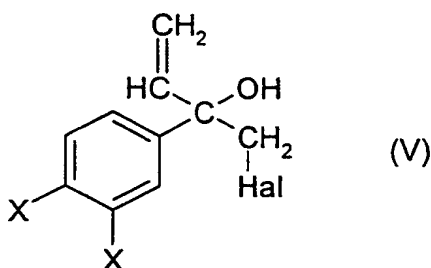
Le cas échéant, à l'étape b) du procédé E, on fait réagir le composé de formule (IV'd) avec du di-*tert*-butyldicarbonate, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane ou le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre 0°C et 60°C.

La (R) ou (S)-2-(α -méthylbenzylamino)-1-éthanol se prépare selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 747-754.

Les composés de formule (V) sont nouveaux et font partie de l'invention.

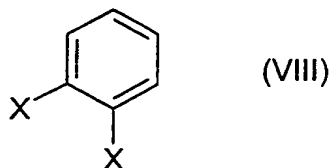
Le composé de formule (V) dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de fluor et Hal représente un atome de chlore ou de brome est préféré.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé F de préparation d'un composé de formule :

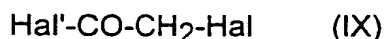


dans laquelle X représente un atome d'halogène et Hal représente un atome d'halogène, caractérisé en ce que :

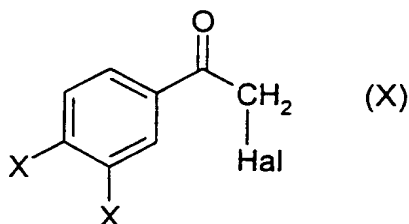
a) on fait réagir un composé de formule :



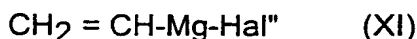
dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (V), avec un composé de formule :



dans laquelle Hal' et Hal représentent un atome d'halogène, en présence d'un acide de Lewis et dans un solvant inerte, pour obtenir un composé de formule :



5 b) on fait réagir le composé de formule (X) ainsi obtenu avec un composé de formule :



10 dans laquelle Hal'' représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse et on obtient le composé de formule (V) attendu.

Selon un aspect préférentiel, l'invention se rapporte à la préparation d'un composé de formule (V) dans laquelle Hal' représente un atome de chlore ou de brome.

15 De préférence, à l'étape a) on utilise un composé de formule (IX) dans laquelle Hal' et Hal représentent chacun indépendamment un atome de chlore ou de brome et à l'étape b) on utilise un composé de formule (XI) dans laquelle Hal'' représente un atome de chlore ou de brome.

L'étape a) du procédé F est une réaction de Friedel et Craft effectuée dans des conditions de Perrier selon les méthodes classiques.

20 L'acide de Lewis est choisi parmi les acides de Lewis classiques, de préférence on utilise le chlorure d'aluminium.

L'acide de Lewis est utilisé dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (VIII).

25 Parmi les halogénures d'halogénoacétylène de formule (IX), on préfère utiliser le chlorure de chloroacétylène.

Le composé de formule (IX) est utilisé à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (VIII).

30 Le solvant est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques tels que le toluène ou le xylène, les hydrocarbures chlorés tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le chlorobenzène ou le dichlorobenzène, les éthers tels que le tétrahydrofurane, le dioxane ou le diméthoxyéthane. De préférence, on utilise le dichlorométhane.

La réaction s'effectue à une température comprise entre 0°C et 100°C et pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

L'étape b) du procédé F est une réaction de Grignard effectuée selon les méthodes classiques.

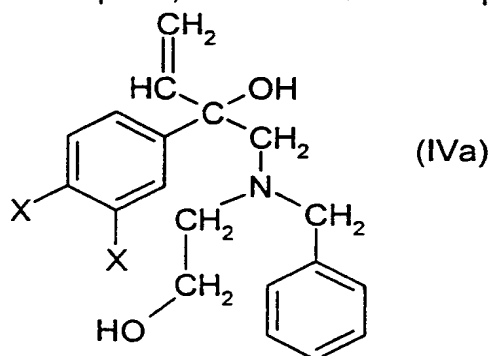
5 Le composé de formule (XI) est utilisé dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (X).

10 Le solvant est choisi parmi les éthers tels que l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le tétrahydrofurane ou le dioxane. De préférence, on utilise le tétrahydrofurane.

La réaction s'effectue à une température comprise entre -20°C et 0°C et pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

15 A la fin de la réaction, on hydrolyse le mélange réactionnel selon les méthodes classiques, en le versant, par exemple, sur une solution saturée de chlorure d'ammonium.

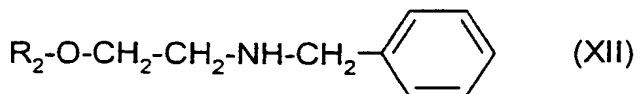
Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé G de préparation d'un composé, sous forme racémique, de formule :



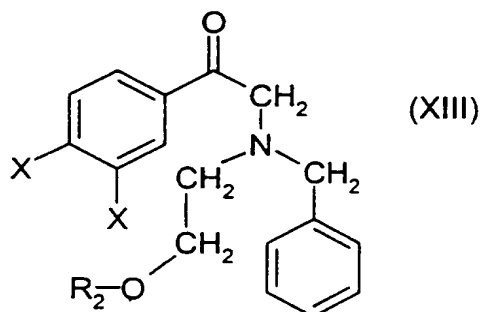
20 dans laquelle X représente un atome d'halogène, de ses sels avec des acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que :

a) on procède comme à l'étape a) du procédé F ;

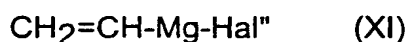
b) on fait réagir le composé de formule (X) ainsi obtenu, avec un composé de formule :



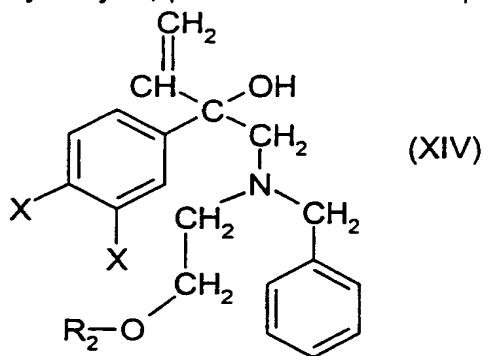
25 dans laquelle R₂ représente un groupe O-protecteur, en présence d'une base et dans un solvant inerte, pour obtenir un composé de formule :



c) on fait réagir le composé de formule (XIII) ainsi obtenu avec un composé de formule :



5 dans laquelle Hal'' représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse, pour obtenir un composé de formule :



d) on déprotège le composé de formule (XIV) et, éventuellement, on transforme le composé de formule (IVa) ainsi obtenu en un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

De préférence, à l'étape a) on utilise un composé de formule (IX) dans laquelle Hal' et Hal'' représentent chacun indépendamment un atome de chlore ou de brome.

A l'étape b) du procédé G, le groupe protecteur R₂ est choisi parmi les groupes O-protecteur classiques bien connus de l'homme de l'art tels que le groupe tétrahydropyran-2-yle.

Le composé de formule (XII) intervient dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (X).

La base est choisie parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin, de préférence le bicarbonate de sodium.

La base est utilisée à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (X).

Le solvant inerte est choisi parmi les solvants polaires tels que l'acétonitrile ou le propionitrile, ou les éthers tel que le tétrahydrofurane, ou les solvants halogénés tel que le dichlorométhane. De préférence, on utilise le tétrahydrofurane.

5 La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant et pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

L'étape c) du procédé G est une réaction de Grignard effectuée selon les méthodes classiques.

10 De préférence, à l'étape c) on utilise un composé de formule (XI) dans laquelle Halⁿ représente un atome de chlore ou de brome.

Le composé de formule (XI) est utilisé dans la réaction à raison de 1,5 à 2 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (XIII).

15 Le solvant est choisi parmi les éthers tels que l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le tétrahydrofurane ou le dioxane. De préférence, on utilise le tétrahydrofurane.

La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant et se déroule pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

20 A la fin de la réaction, on hydrolyse le mélange réactionnel en le versant, par exemple, sur une solution saturée de chlorure d'ammonium.

Le composé de formule (XIV) est déprotégé à l'étape d) du procédé G selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque R₂ représente un groupe tétrahydropyran-2-yle, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant un acide tel que l'acide chlorhydrique. Ce dernier peut être généré in-situ à partir de chlorure d'acétyle et de méthanol.

30 La réaction s'effectue dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique ou un alcool tel que le méthanol, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant et pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

Le composé de formule (XIII) et ses sels avec des acides minéraux ou organiques sont nouveaux et font partie de l'invention.

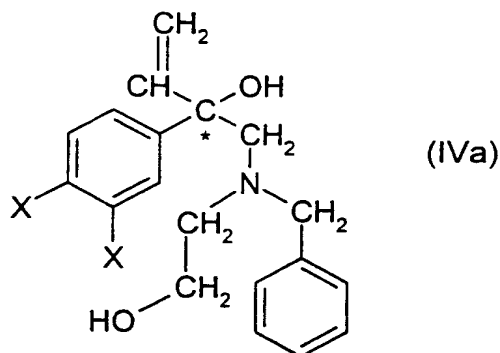
35 Le composé de formule (XIII) dans laquelle X représente un atome de chlore ou de fluor est préféré.

Le composé de formule (XIV) et ses sels avec des acides minéraux ou organiques sont nouveaux et font partie de l'invention.

Le composé de formule (XIV) dans laquelle X représente un atome de chlore ou de fluor est préféré.

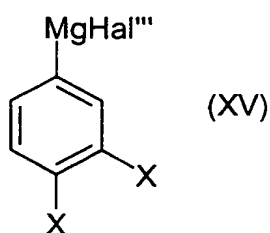
Le composé de formule (XII) se prépare par protection du 2-(benzyl amino)-1-éthanol selon les méthodes classiques telles que celles décrites dans Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973 et dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene et P.G.M. Wutts, Ed. John Wiley et Sons, 1991.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé énantiosélectif H de préparation d'un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



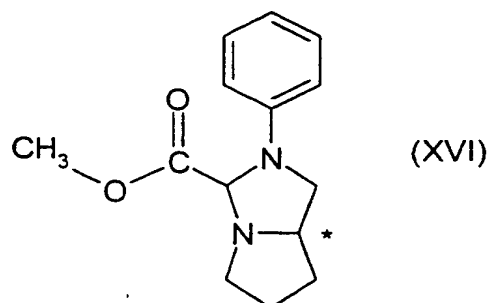
dans laquelle X représente un atome d'halogène, de ses sels avec des acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que :

a) on fait réagir un composé de formule :



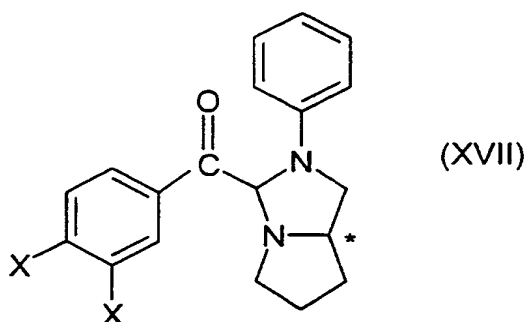
dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (IVa) et Hal''' représente un atome d'halogène, avec le (R)- ou le (S)-2-phényl-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]imidazole-3-carboxylate de méthyle, de formule :

24

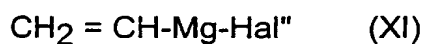


en présence de chlorure de magnésium, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :

5

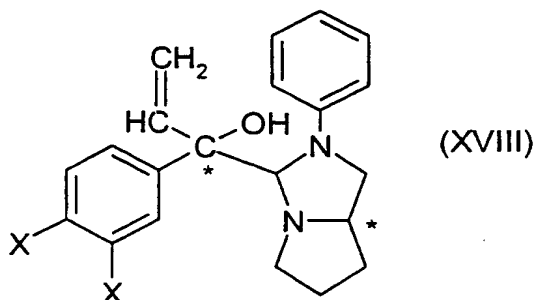


b) on fait réagir le composé de formule (XVII) ainsi obtenu avec un composé de formule :



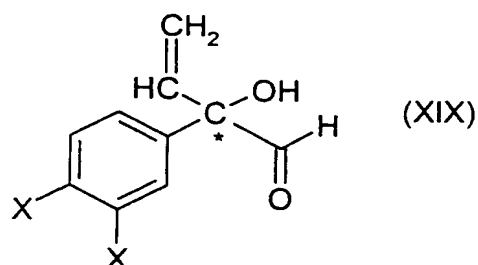
10

dans laquelle Hal'' représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



15

c) on hydrolyse le composé de formule (XVIII) ainsi obtenu par action d'un acide, dans un solvant inerte en mélange avec de l'eau, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



d) on fait réagir le composé de formule (XIX) ainsi obtenu avec du 2-(benzylamino)-1-éthanol en présence d'un acide, dans un solvant inerte, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur, et, éventuellement, on transforme le composé de formule (IVa), énantiomériquement pur, en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

De préférence, à l'étape a) on utilise un composé de formule (XV) dans laquelle Hal^{'''} représente un atome de chlore ou de brome et à l'étape b) on utilise un composé de formule (XI) dans laquelle Hal^{''} représente un atome de chlore ou de brome.

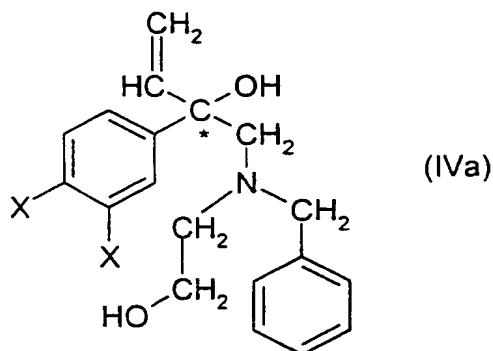
Les étapes a), b) et c) du procédé H, s'effectuent selon la méthode de synthèse asymétrique d' α -hydroxyaldéhydes décrite par T. Mukaiyama dans Tetrahedron, 1981, 37 (23), 4111-4119.

A l'étape d), on fait réagir un α -hydroxyaldéhyde de formule (XIX) avec du 2-(benzylamino)-1-éthanol, en présence d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant polaire tel que l'acétonitrile, pour former in-situ une imine intermédiaire qui est réduite chimiquement en utilisant par exemple, le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium ou catalytiquement en utilisant l'hydrogène et un catalyseur tel que le palladium sur charbon.

Le composé de formule (XIX) énantiomériquement pur ou racémique est nouveau et fait partie de l'invention.

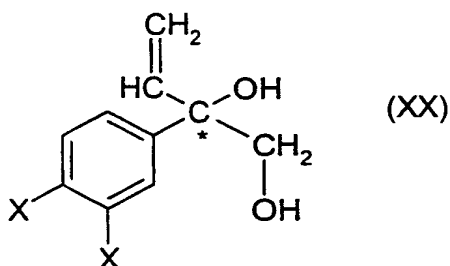
Le composé de formule (XIX) dans laquelle X représente un atome de chlore ou de fluor est préféré.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé énantiosélectif de préparation d'un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :

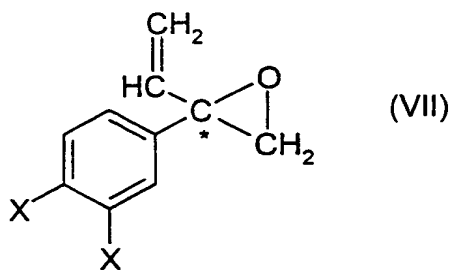


dans laquelle X représente un atome d'halogène, de ses sels avec des acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que :

- 5 a) b) c) on procède comme aux étapes a), b), c) du procédé H ;
 d) on réduit le composé de formule (XIX) ainsi obtenu, au moyen d'un agent réducteur, dans un solvant inerte, pour obtenir un composé, énantiomériquement pur, de formule :



- 10 e) on cyclise le composé de formule (XX) ainsi obtenu, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



- 15 f) on fait réagir le composé de formule (VII) ainsi obtenu avec du 2-(benzylamino)-1-éthanol, en présence d'une base et dans un solvant inerte, et, éventuellement, on transforme le composé de formule (IVa), énantiomériquement pur, en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

- 20 A l'étape d), la réduction de l'aldéhyde de formule (XIX) en un diol de formule (XX) s'effectue selon les méthodes classiques en utilisant un

agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, l'hydruure de diisobutyl aluminium ou l'hydruure d'aluminium et de lithium. De préférence, on utilise le borohydrure de sodium.

5 La réaction s'effectue dans un solvant inerte comme un solvant aromatique tel que le toluène, un alcool tel que l'éthanol, un éther tel que le tétrahydrofurane, ou un mélange de ces solvants.

La réaction s'effectue à une température comprise entre -70°C et la température de reflux du solvant et pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

10 A l'étape e), la cyclisation d'un diol de formule (XX) en un dérivé oxirane de formule (VII) s'effectue, de préférence, dans des conditions de catalyse par transfert de phase en utilisant un halogénure d'alkyle ou d'arylsulfonyle, en présence d'une base forte et d'un catalyseur de transfert de phase, dans un solvant inerte en mélange avec de l'eau.

15 On a trouvé que lorsqu'on effectue la réaction de cyclisation d'un composé de formule (XX) énantiomériquement pur dans les conditions précitées, on obtient un composé de formule (VII) énantiomériquement pur dont l'atome de carbone asymétrique possède la même configuration.

20 Parmi les halogénures d'alkyle ou d'arylsulfonyle on préfère le chlorure de méthanesulfonyle, le chlorure de benzènesulfonyle ou le chlorure de *p*-toluènesulfonyle.

L'halogénure d'alkyle ou d'arylsulfonyle intervient dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (XX).

25 La base utilisée lors de la réaction est choisi parmi un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

La base intervient dans la réaction à raison de 5 à 10 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (XX).

30 Le catalyseur de transfert de phase est choisi parmi les sels d'ammonium quaternaires substitués tel que le chlorure de benzyltriéthylammonium.

Le catalyseur intervient dans la réaction de 0,01 à 0,1 équivalent molaire par équivalent molaire de composé de formule (XX).

35 La réaction s'effectue dans un solvant inerte comme un hydrocarbure aromatique tel que le toluène ou le xylène, un solvant chloré tel que le dichlorométhane.

La réaction est conduite à une température comprise entre la température ambiante et 60°C et pendant un temps compris entre 1 et 24 heures.

5 L'étape f), l'ouverture du dérivé oxirane de formule (VII) par du 2-(benzylamino)-1-éthanol s'effectue selon les méthodes classiques.

L'amine intervient dans la réaction à raison de 1 à 1,5 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (VII).

10 La base est choisie parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tel que le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium.

La base intervient dans la réaction à raison de 1 à 2 équivalents molaires par équivalent molaire de composé de formule (VII).

Le solvant est choisi parmi les solvants polaires tels que l'acétonitrile, le propionitrile ou la 1-méthyl-2-pyrrolidinone.

15 La réaction est conduite à une température comprise entre la température ambiante et 120°C et pendant un temps compris entre 1 à 48 heures.

20 On a trouvé que lorsqu'on effectue la réaction d'ouverture du composé de formule (VII) énantiofériquement pur dans les conditions précitées, on obtient un composé de formule (IVa) dont l'atome de carbone asymétrique possède la même configuration.

Le composé de formule (XX), énantiofériquement pur ou racémique, est nouveau et fait partie de l'invention.

25 Le composé de formule (XX) dans laquelle X représente un atome de chlore ou de fluor est préféré.

Le composé de formule (VII), énantiofériquement pur ou racémique, est nouveau et fait partie de l'invention.

Le composé de formule (VII) dans laquelle X représente un atome de chlore ou de fluor est préféré.

30 Le composé de formule (XVI) utilisé à l'étape a) du procédé H ou à l'étape a) du procédé I, se prépare à partir de la (S) ou de la (R)-proline, selon les procédés décrits dans Tetrahedron, 1981, 37 (23), 4111-4119, et tels qu'illustrés dans les Exemples.

35 Au cours de chacun des procédés A à I ci-dessus ou, au cours des différentes étapes constitutives de ces procédés, les composés de formule (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (III), (IVa), (IVd), (IVe), (IV'd), (V), (VIa), (VIe), (VIII), (X), (XIII), (XIV), (XVII), (XVIII), (XIX) et (XX) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel selon

les méthodes classiques telles que l'extraction, la cristallisation, la distillation, la chromatographie. De plus, les différents composés précités obtenus peuvent être soit isolés, soit directement engagés dans le procédé suivant ou l'étape suivante dans le milieu dans lequel ils ont été obtenus. Chacun des procédés A à I ou chacune des étapes constitutives de ces procédés peuvent ainsi être combinés pour la préparation des composés de formule (I).

Le cas échéant, les composés de formule (I), (IIa), (IIe), (IIIa), (IIIe), (IVa), (IVe), (IV'd), (VIa), (VIe), (XIII) et (XIV) ainsi obtenus peuvent être isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

Ces sels comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), (IIa), (IIe), (IIIa), (IIIe), (IVa), (IVe), (IV'd), (VIa), (VIe), (XIII) et (XIV), tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le succinate, le naphthalène-2-sulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le benzynesulfonate, le paratoluènesulfonate.

Lorsque les composés de formule (I), (IIa), (IIe), (IIIa), (IIIe), (IVa), (IVe), (IV'd), (VIa), (VIe), (XIII) et (XIV) sont obtenus sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le méthanol, l'éthanol ou le propan-2-ol, ou dans l'acétone, ou dans le dichlorométhane ou dans l'acétate d'éthyle avec une solution de l'acide choisi dans un des solvants précités, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Ainsi, on prépare par exemple chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le benzynesulfonate, le paratoluènesulfonate, l'oxalate, le maléate, le succinate, le fumarate, le naphthalène-2-sulfonate.

Les composés de formule (I), (IIa), (IIe), (IIIa), (IIIe), (IVa), (IVe), (IV'd), (VIa), (VIe), (XIII) et (XIV) peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple chlorhydrate, ou l'oxalate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou

la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

5 Selon un aspect préférentiel, l'invention a pour objet des procédés de préparation A à I de composé de formule (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IVa), (IVd), (IVe) et (V) dans lesquelles X représente un atome de chlore ou un atome de fluor.

10 Selon un autre aspect préférentiel, l'invention a pour objet des composés de formule (I) sous forme de sels optiquement actifs avec des acides organiques optiquement actifs, (II), (IV), (V), (VI), (VII), (XIII), (XIX) et (XX) dans lesquelles X représente un atome de chlore ou un atome de fluor.

Ainsi, selon l'invention, on prépare les composés de formule (I) en utilisant les procédés A à I ci-dessus et en suivant les voies de synthèses ci-après définies et telles qu'illustrées dans les Exemples :

- 15 - voie de synthèse I : procédé F étapes a et b ; puis procédé E étape a ou étape a et b ; puis procédé C ; puis procédé A étapes a, b et c.
- voie de synthèse II : procédé F étapes a et b ; puis procédé D étapes a, b et c ; puis procédé C ; puis procédé A étapes a, b.
- voie de synthèse III : procédé G étapes a, b, c et d ; puis procédé C ;
- 20 puis procédé A étapes a, b et c.
- voie de synthèse IV : procédé H étapes a, b, c et d ; puis procédé C ; puis procédé A étapes a et b.
- voie de synthèse V : procédé I étapes a, b, c, d, e et f ; puis procédé C ; puis procédé A étapes a et b.
- 25 - voies de synthèses VI à X : respectivement identiques aux voies de synthèses I à V mais en effectuant le procédé B entre le procédé C et le procédé A.

Les Exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Dans les Exemples ci-après on utilise les abréviations suivantes :

30 DCM: dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

TA : température ambiante.

35 Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN¹H) sont enregistrés à 200 MHz dans DMSO-d₆, en utilisant le pic du DMSO-d₆, comme référence. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s : singulet ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; t.d : triplet dédoublé ; q : quadruplet ; m : multiplet.

Les puretés énantiomériques ont été déterminées par analyse par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) sur phase chirale CHIRACEL OD ou AD (phases stationnaires à base de cellulose) ainsi que par CLHP supercritique.

5 EXEMPLE 1 - Voie de synthèse I.

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, sel avec l'acide L-(-)-di-paratoluoyltartrique.

(I) : X = F

A) 2-Chloro-1-(3,4-difluorophényl)éthanone.

10 (X) : X = F ; Hal = Cl ; procédé F étape a).

A une suspension de 247,7 g de chlorure d'aluminium dans 450 ml de DCM, on ajoute en 10 minutes sous atmosphère d'azote, 227,6 g de chlorure de chloroacétyle (IX : Hal = Hal' = Cl), puis chauffe à reflux la solution jaune obtenue. On ajoute ensuite, en 2 heures, et en goutte à goutte, 200 g de 1,2-difluorobenzène (VIII : X = F) puis, maintient le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement du mélange réactionnel de couleur rouge à 20°C, on coule ce dernier sur 1 kg de glace et laisse 30 minutes sous agitation. Après décantation, on soutire la phase organique, extrait la phase aqueuse par 500 ml de DCM, lave les phases organiques jointes par 2 x 500 ml d'eau, par 500 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, par 500 ml d'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 327,6 g du produit attendu sous forme d'huile jaune lacrymogène.

Rendement : 97,6 %

25 RMN¹H : δ (ppm) : 5,2 : s : 2H ; 7,6 : dd : 1H ; 7,8 : m : 1H ; 8,0 : dd : 1H.

B) 1-Chloro-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol.

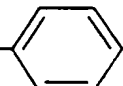
(V) X = F ; Hal = Cl ; procédé F étape b).

On refroidit à -10°C, sous atmosphère d'azote, 800 ml d'une solution 1M de bromure de vinylmagnésium (XI : Hal'' = Br) dans le THF, ajoute en 4 heures et 30 minutes et en maintenant la température masse à -10°C, une solution de 152,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 800 ml de THF, puis laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 20 minutes et à une température de -10°C. On hydrolyse le mélange réactionnel en le coulant sur 2 litres d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et laisse 30 minutes sous agitation. Après décantation, on lave la phase organique par 2 x 1 litre d'une solution saturée de NaCl, puis filtre la phase organique pour éliminer les sels

minéraux. On obtient 1,5 litre d'une solution du composé attendu dans le THF qui est directement engagée dans l'étape suivante.

RMN¹H : δ (ppm) : 3,9 : dd : 2H ; 5,3 : dd : 2H ; 5,9 : s : 1H ; 6,2 : m : 1H ; 7,3-7,5 : m : 3H.

5 C) 1-[Benzyl(2-hydroxyéthyl)amino]-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol.

(IVa) : X = F, R₁ = -CH₂- ; procédé E étape a).

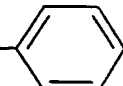
On chauffe à 120°C un mélange de 67,2 g de NaHCO₃ et 133 g de 2-(benzylamino)-1-éthanol dans 500 ml de 1-méthyl-2-pyrrolidinone, puis coule, en 3 heures, la solution du composé obtenu à l'étape précédente dans le THF (1,5 litre), tout en distillant le THF dès son introduction dans le milieu réactionnel. Après distillation de 1,5 litre de THF, on laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 12 heures à 120°C. Après refroidissement à 20°C, on coule le mélange réactionnel sur 2 litres d'eau, extrait le mélange par 2 litres de toluène puis lave la phase organique par 2 x 500 ml d'eau. On ajoute 2 litres d'eau à la phase organique et coule 75 ml d'une solution d'HCl concentrée. On lave la phase aqueuse acide par 500 ml de toluène, alcalinise la phase aqueuse par ajout de 96 ml d'une solution de NaOH 10N, extrait par 1,2 litre de toluène et lave la phase organique par 500 ml d'eau. On obtient 1,23 kg de solution toluénique contenant le composé attendu et qui est directement engagée dans l'étape suivante.

Un extrait sec de 50 g de solution contient 8,9 g du composé attendu, soit, ramené à la totalité de la solution, 219 g du composé attendu.

25 Rendement : 82 %, calculé à partir du composé de départ de l'étape B de formule (X) : X = F ; Hal = Cl.

RMN¹H : δ (ppm) : 2,5 : q : 2H ; 2,9 : s : 2H ; 3,3 : q : 2H ; 3,6 : dd : 2H ; 4,5 : t : 1H ; 5,2 : dd : 2H ; 5,5 : s : 1H ; 6,3 : dd : 1H ; 7,1-7,5 : m : 8H.

D) Maléate de 4-benzyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-vinylmorpholine.

(IIa), C₄H₄O₄ : X = F, R₁ = -CH₂- ; procédé C.

30 On place sous agitation à 760t/mn la solution toluénique du composé obtenu à l'étape précédente, ajoute 7,5 g de chlorure de benzyltriéthylammonium, puis ajoute une solution fraîchement préparée et chaude de 215,5 g de NaOH en pastilles dans 215 ml d'eau, la température du milieu réactionnel s'élevant à 48°C. On ajoute alors, en goutte à goutte, pendant 2 heures, et à un débit permettant de maintenir

la température masse à 45°C, 139,23 g de chlorure de benzènesulfonyle. Après refroidissement du mélange réactionnel à 20°C, on l'hydrolyse par ajout de 1 litre d'eau et laisse 1 heure sous agitation. Après décantation, on lave la phase organique par 2 x 1 litre d'eau (pH = 7), sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 200 g du composé attendu sous forme de base libre.

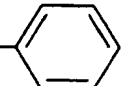
Rendement : 96,5 %.

On chauffe à reflux pendant 10 minutes une suspension de 94,7 g d'acide maléique dans 530 ml d'AcOEt, puis ajoute une solution de 257,3 g du composé (IIa : X = F) base libre dans 116 ml d'AcOEt. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante, et à 43°C, on amorce la cristallisation par ajout de 1 g de maléate du composé (IIa : X = F) pour obtenir une précipitation rapide. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C et laisse 12 heures sous agitation. On essore le produit cristallisé, le lave par 3 x 100 ml d'AcOEt froid et le sèche sous vide à 30°C. On obtient 250 g du composé attendu sous forme de maléate.

Rendement de la salification : 71 %.

RMN¹H : δ (ppm) : 2,5 : m : 2H ; 2,9 : dd : 2H ; 3,7 : m : 2H+2H ; 5,7 : td : 2H ; 5,9 : dd : 1H ; 6,1 : s : 2H ; 7,1-7,6 : m : 8H.

E) Chlorhydrate de 2-[4-benzyl-2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.

(IIIa), HCl : X = F, $R_1 = -CH_2-$  ; procédé A étape a).

Dans un réacteur "Pilote système" (température de l'huile de la double enveloppe asservie à la température masse), mis sous atmosphère d'azote, on introduit 1 litre d'une solution 0,5M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonane dans le THF et distille à pression atmosphérique 500 ml de THF avec une température masse de 74°C. On effectue alors un échange de solvant à volume constant par introduction de 500 ml de toluène, l'échange durant 3 heures et la température finale étant de 110°C. On refroidit la masse à une température de 20°C et observe la précipitation du dimère du 9-borabicyclo[3.3.1]nonane. On ajoute ensuite, en 25 minutes, une solution de 131,4 g du composé obtenu à l'étape précédente sous forme de base libre dans 150 ml de toluène et laisse le mélange réactionnel 12 heures sous agitation. On refroidit le mélange réactionnel à 5°C, agite à 500t/mn, ajoute 50 ml d'une solution de NaOH 10N puis 7 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium. On règle la

consigne de température masse à 20°C, et ajoute 60 g (53 ml) d'une solution 11M de peroxyde d'hydrogène dans l'eau (33 %, 130 volumes, d = 1,13) à un débit masse de 1 g/mn. Puis on règle la consigne masse à 35°C et ajoute 60 g de la solution 11M de peroxyde d'hydrogène à un débit masse de 1,5 g/mn. Enfin on règle la consigne masse à 50°C et ajoute 60 g de la solution 11M de peroxyde d'hydrogène à un débit masse de 3 g/mn. On laisse 1 heure sous agitation à une température de 50°C. Après décantation à chaud, on observe 3 phases : toluène/cis-1,5-cyclooctanediol/eau. Après élimination de la phase aqueuse, on refroidit à 20°C et lave la phase toluénique par 3 x 200 ml d'eau pour éliminer le diol. On élimine l'eau résiduelle de la phase toluénique par entraînement azéotropique à volume constant avec 200 ml de toluène. On ajoute alors à la phase toluénique limpide ainsi obtenue 1 g de chlorhydrate du composé (IIIa : X = F) attendu puis, on ajoute, goutte à goutte et en 40 minutes, 68 ml d'une solution 6,1M d'HCl dans l'éthanol. On refroidit à 20°C, laisse 3 heures sous agitation, essore le précipité formé, le lave par 3 x 100 ml de toluène et le sèche sous vide à 30°C. On obtient 124,3 g du composé attendu sous forme de chlorhydrate.

Rendement : 80,6 %.

RMN¹H : δ (ppm) : 2,0 : m : 2H ; 3,0 : m : 2H ; 3,2 : m : 2H ; 3,4 : m : 2H ; 4,0 : dd : 2H ; 4,4 : s : 2H ; 7,1-7,8 : m : 8H.

F) 2-[2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, racémique.

(I) : X = F , procédé A étape b).

Dans un réacteur d'hydrogénation, purgé à l'azote, on introduit 26 g de palladium sur charbon à 10 % et à 50 % d'humidité, puis verse une solution de 236,3 g du composé obtenu à l'étape précédente sous forme de base libre dans 2,6 litres de MeOH et ajoute 53 ml d'une solution d'HCl concentrée. On hydrogène sous une pression de 3 bars, à une température de 40°C et pendant 1 heure. On refroidit à 20°C, filtre le mélange réactionnel sur filtre Whatman[®], lave avec 500 ml de MeOH et concentre sous vide le filtrat jusqu'à un volume de 500 ml. On effectue un échange de solvant avec 500 ml d'eau, puis ajoute à la solution aqueuse ainsi obtenue 80 ml de NaOH 10N et laisse 1 heure sous agitation à 15°C. On essore le précipité formé, le lave avec 200 ml d'eau, reprend le précipité dans 400 ml d'éther diisopropylique et laisse 1 heure sous agitation. On essore le précipité, le lave par 200 ml d'éther diisopropylique et le sèche sous vide une nuit à 40°C. On obtient 120 g du produit attendu.

Rendement : 78 %.

G) (R)-(+)-2-[2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, sel avec l'acide L-(-)-di-paratoluoyltartrique.

(I) : X = F ; procédé A étape c).

5 On chauffe à 40°C une suspension de 60 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 780 ml de MeOH. On agite à 240 t/mn, ajoute en 50 minutes une solution de 95,3 g d'acide L-(-)-di-paratoluoyltartrique dans 300 ml de MeOH, tout en maintenant la température masse à 40°C. On laisse ensuite, 10 minutes, sous agitation à 40°C, puis 1 heure à 35°C
10 et refroidit à 20°C en 2 heures et 30 minutes. On laisse 12 heures sous agitation à 20°C, essore le précipité formé, le reprend dans 150 ml de MeOH et laisse 30 minutes sous agitation. On essore à nouveau le précipité, le lave avec 60 ml de MeOH et le sèche sous vide à 40°C. On obtient 64,3 g du composé attendu sous forme de sel avec l'acide L-(-)-di-paratoluoyltartrique.
15

Rendement : 41,3 %.

Rendement final : 14,2 % calculé à partir du composé de départ de l'étape A de formule (VIII) : X = F.

Pureté énantiomérique : 97,5 % (e.e = 95 %).

20 EXEMPLE 2 - Voie de synthèse II.

(R)-(+)-2-[2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.

(I) : X = F.

A) 2-Chloro-1-(3,4-difluorophényl)éthanone.

(X) : X = F ; Hal = Cl ; procédé F étape a).

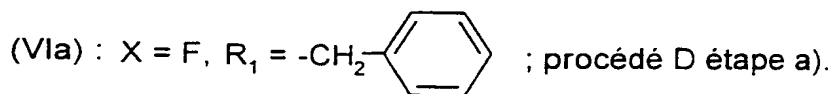
25 Le mode opératoire est identique à celui de l'étape A de l'Exemple 1.

B) 1-Chloro-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol.

(V) : X = F ; Hal = Cl ; procédé F étape b).

On refroidit à -15°C, sous atmosphère d'azote, 560 ml d'une solution 1,8M de chlorure de vinylmagnésium (XI : Hal" = Cl) dans le THF et
30 ajoute, en 2 heures, en maintenant la température masse à -15°C, une solution de 170 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 510 ml de THF. On hydrolyse le mélange réactionnel en le coulant sur 1 litre de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et laisse 1 heure sous agitation à température ambiante. Après décantation, on lave la phase organique par 2 x 1 litre d'une solution aqueuse saturée de NaCl. On
35 obtient 840 ml d'une solution du composé attendu dans le THF qui est directement engagée dans l'étape suivante.

C) 1-(Benzylamino)-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol.

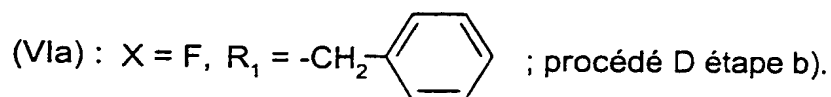


On chauffe à reflux un mélange de 81 g de $NaHCO_3$ et 112,7 g de benzylamine dans 190 ml de THF et ajoute rapidement 300 ml de la solution du composé obtenu à l'étape précédente dans le THF. Dès que le reflux est à nouveau atteint, on distille à volume constant le THF, tout en additionnant le restant de la solution précédente (540 ml). A la fin de l'addition, on concentre le mélange réactionnel à un volume de 400 ml de THF. On effectue alors un échange de solvant à volume constant avec 580 ml de propionitrile, la température masse étant de $85^\circ C$ en fin d'échange. On laisse sous agitation à $85^\circ C$ pendant 8 heures. Puis on élimine le propionitrile par échange de solvant à volume constant par ajout, en 4 heures 30 minutes, de 1,1 litre de toluène, la température masse étant de $106^\circ C$ en fin d'échange. Après refroidissement à température ambiante, on rajoute 1,3 litre de toluène pour obtenir 1,9 litre de solution finale, puis lave la phase toluénique par 2 litres d'une solution aqueuse contenant 12,5 ml d'acide acétique. On ajoute à la phase organique 1,3 litre d'une solution aqueuse contenant 80 ml d'HCl concentrée, complète par ajout de 400 ml de toluène et de la quantité suffisante d'eau pour obtenir 2,5 litres de phase aqueuse afin de solubiliser l'huile obtenue. Après extraction et décantation, on lave la phase organique par 500 ml d'eau et réunit les phases aqueuses. On alcalinise les phases aqueuses par ajout de 105 ml de NaOH 10N, extrait par 1,3 litre puis par 0,7 litre d'éther diisopropylique, lave les phases organiques jointes par 3 x 2 litres d'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On obtient 163 g du produit attendu.

Rendement : 64 %, calculé à partir du composé de départ de l'étape B de formule (X) : $X = F$; Hal = Cl.

RMN 1H : δ (ppm) : 3,2 : dd : 2H ; 4,1 : s : 2H ; 5,2-5,4 : dd : 2H ; 6,1-6,3 : dd : 1H ; 7,2-7,6 : m : 8H.

D) R-(+)-1-(Benzylamino)-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol, sel avec l'acide L-(+)-mandélique.



On chauffe à $60^\circ C$ une suspension de 36,25 g d'acide L-(+)-mandélique dans 1,1 litre d'éther diisopropylique, ajoute en 4 heures une

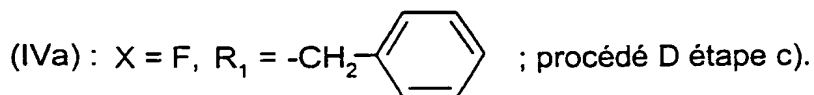
5 solution de 137,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 555 ml d'éther diisopropylique puis, à la fin de l'addition, chauffe le milieu réactionnel à 75°C pendant 1 heure 30 minutes pour solubiliser le précipité déjà formé. On refroidit le mélange réactionnel à 20°C en utilisant une rampe de refroidissement à raison de 0,3°C/mn et laisse 8 heures sous agitation à 20°C. On essore le précipité formé, le remet en suspension dans 600 ml d'éther diisopropylique, essore à nouveau et le sèche sous vide à 30°C. On obtient 103 g du composé attendu. On reprend le composé dans 720 ml d'AcOEt, chauffe à 60°C en utilisant une rampe de température à raison de 1°C/mn et maintient, sous agitation, la solution obtenue à 60°C pendant 15 minutes. On refroidit à 0°C avec une rampe de refroidissement de 1°C/mn, amorce la cristallisation et laisse 4 heures sous agitation à 0°C. On essore le précipité formé, le lave avec 150 ml d'éther diisopropylique et le sèche sous vide à 30°C. On obtient 60 g du composé attendu, sous forme de sel avec l'acide L-(+)-mandélique.

Rendement : 28,5 %.

Pureté énantiomérique : 97,4 % (e.e : 94,8 %).

$$\alpha_D^{25} = +44,6^\circ (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

E) (R)-(+)-1-[Benzyl(2-hydroxyéthyl)amino]-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol.



20

Dans un réacteur de Parr, on introduit une solution de 70,25 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de MeOH, met le réacteur sous vide et refroidit la solution à 0°C. On introduit ensuite de l'oxyde d'éthylène préalablement chauffée à 30°C jusqu'à une pression de 1 bar, puis chauffe lentement le milieu réactionnel à 40°C et laisse 4 heures sous agitation. Après avoir purger l'oxyde d'éthylène, puis le milieu réactionnel par bullage d'azote, on concentre sous vide le MeOH. On reprend l'huile résiduelle dans 250 ml d'eau, acidifie la phase aqueuse par ajout de 13 ml d'HCl concentré, lave la phase aqueuse acide par 2 x 250 ml de méthyl-tert-butyléther, alcalinise la phase aqueuse par ajout de 18 ml de NaOH 10N et extrait par 2 x 250 ml de toluène. Les phases organiques jointes sont chromatographiées sur 500 g de silice en éluant par 5 x 250 ml d'un mélange toluène/AcOEt (50/50 ; v/v). On réunit les

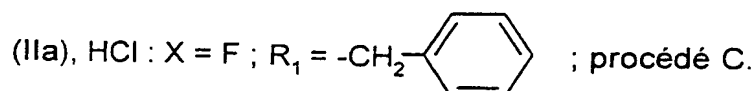
30

phases et concentre sous vide les solvants. On obtient 43,5 g du composé attendu.

Rendement : 81 %.

$$\alpha_D^{25} = +13,9^\circ (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

5 F) Chlorhydrate de (R)-(+)-4-benzyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-vinyl-morpholine.

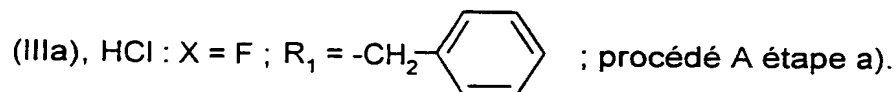


On agite à 760 t/mn une solution de 40 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de toluène, ajoute 1,4 g de chlorure de benzyltriéthylammonium, puis ajoute une solution fraîchement préparée et
10 chaude de 40 g de NaOH en pastilles dans 40 ml d'eau, la température du milieu réactionnel s'élevant à 48°C. On ajoute alors, en goutte à goutte, pendant 1 heure et à un débit permettant de maintenir la température masse à 45°C, 25,43 g de chlorure de benzènesulfonyle. Après refroidissement du mélange réactionnel à 20°C, on l'hydrolyse par ajout
15 de 200 ml d'eau et laisse 1 heure sous agitation. Après décantation, on lave la phase organique par 2 x 200 ml d'eau (pH = 7) et sèche sur MgSO₄. A la solution toluénique ainsi obtenue, on ajoute, en goutte à goutte, 20 ml d'une solution 6,1M d'HCl dans l'éthanol, laisse 1 heure sous agitation et concentre sous vide les solvants. On reprend le résidu
20 dans 200 ml de toluène, agite et essore le précipité formé. On lave le précipité par 100 ml de toluène et le sèche sous vide à 30°C. On obtient 37 g du composé attendu sous forme de chlorhydrate.

Rendement : 87 %.

$$\alpha_D^{25} = +19,7^\circ (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

25 G) Chlorhydrate de R-(+)-2-[4-benzyl-2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.



On distille sous vide, sous atmosphère d'azote, 100 ml de THF des 200 ml d'une solution 0,5M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonane dans le THF. On effectue alors un échange de solvant à volume constant par
30 introduction de 100 ml de toluène, puis refroidit la solution obtenue à 20°C (précipitation du dimère du 9-BBN). On ajoute une solution de 30 g du

composé obtenue à l'étape précédente sous forme de base libre dans 35 ml de toluène et laisse 8 heures sous agitation. On ajoute ensuite, 11 ml d'une solution de NaOH 10N puis, 1,6 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dissout dans 2 ml d'eau. On agite le mélange réactionnel à 500 t/mn, chauffe à 45°C masse, ajoute, en 40 minutes, 31 g d'une solution 11M de peroxyde d'hydrogène dans l'eau (33 %, 130 volumes, d = 1,13) à un débit permettant de maintenir 45°C dans le milieu réactionnel et laisse 15 minutes sous agitation à 45°C. Après décantation, on élimine la phase aqueuse alcaline, ajoute 100 ml d'eau pour dissoudre le cis-1,5-cyclooctanediol sous forme d'huile, agite et refroidit à 20°C. Après décantation, on lave la phase organique par 2 x 100 ml d'eau et élimine l'eau résiduelle de la phase organique par entraînement azéotropique à volume constant jusqu'à obtenir une phase limpide. On ajoute alors, en goutte à goutte, 16,4 ml d'une solution 6,1M d'HCl dans l'éthanol et laisse 1 heure sous agitation à 20°C. On essore le précipité formé, le lave par 3 x 20 ml de toluène et le sèche sous vide à 40°C. On obtient 28 g du produit attendu sous forme de chlorhydrate.

Rendement : 90 %.

$$\alpha_D^{25} = +41,6^\circ (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

H) R-(+)-2-[2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.

(I) : X = F ; procédé A étape b).

A 3 g de palladium sur charbon à 10 % et à 50 % d'humidité on ajoute, sous atmosphère d'azote, une solution de 30 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 300 ml de MeOH, puis 30 ml de toluène. On hydrogène sous une pression de 1 bar, à une température de 30°C. On filtre le catalyseur sur filtre Whatman[®], lave au MeOH, puis effectue un échange de solvant du filtrat avec 120 ml d'eau. Après refroidissement, on lave la phase aqueuse par 2 x 120 ml de méthyl-*tert*-butyléther, alcalinise la phase aqueuse par ajout de 9 ml de NaOH 10N et laisse 1 heure sous agitation à froid. On essore le précipité formé, le lave par 100 ml d'éther diisopropylique et le sèche sous vide à 40°C. On obtient 14 g du produit attendu.

Rendement : 65 %.

Rendement final : 7,3 %, calculé à partir du composé de départ de l'étape A de formule (VIII) : X = F.

$$\alpha_D^{25} = +21,9^\circ (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

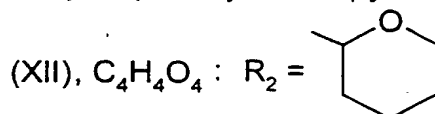
Pureté énantiomérique : 99 % (e.e. = 98 %).

EXEMPLE 3 - Voie de synthèse III.

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, sel avec l'acide L-(-)-di-paratoluoyltartrique.

5 (I) : X = F.

A) Maléate de N-benzyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-éthylamine.



10 A un mélange de 110 g d'acide benzenesulfonique dans 1,8 litre de DCM, on ajoute, à température ambiante 100 g de 2-(benzylamino)-1-éthanol, la température à la fin de l'ajout étant de 34,4°C et le pH = 2. On refroidit le mélange réactionnel à 20°C, et ajoute, en goutte à goutte, 105 ml de 3,4-dihydro-2H-pyrane, le mélange réactionnel se colorant en jaune, puis en rose et enfin en violet à la fin de l'addition. On verse le mélange

15 sur 2 litres d'une solution aqueuse de K_2CO_3 à 10 %, puis après décantation, on sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On dissout l'huile obtenue dans 200 ml d'AcOEt, ajoute une solution chaude de 72,7 g d'acide maléique dans 655 ml d'AcOEt et laisse une nuit sous agitation à température ambiante. On essore le précipité formé, le lave par 3 x 100 ml d'AcOEt et le sèche sous vide à

20 température ambiante. On obtient 207 g du produit attendu sous forme de maléate.

Rendement : 89 %.

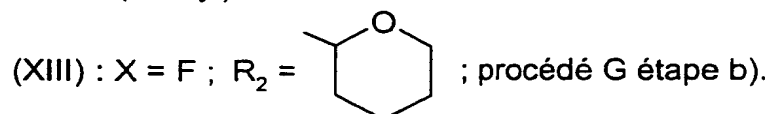
RMN¹H : δ (ppm) : 1,2-1,7 : m : 6H ; 3,0 : t : 2H ; 3,1-3,8 : m : 2H ; 4,1 : s : 2H ; 4,5 : t : 1H ; 7,2-7,4 : m : 5H ; 8,0 : s : 1H.

25 B) 2-Chloro-1-(3,4-difluorophényl)éthanone.

(X) : X = F ; Hal = Cl ; procédé G étape a).

Le mode opératoire est identique à celui de l'étape A de l'Exemple 1.

C) 2-{Benzyl[2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)éthyl]amino}-1-(3,4-difluorophényl)-1-éthanone.



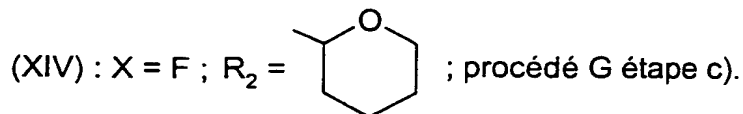
30

A une suspension de 200 g du composé obtenu à l'étape A dans 1 litre de DCM, on ajoute 1,5 litre d'une solution aqueuse de K_2CO_3 à 10 % puis, après décantation, évapore sous vide le solvant et dissout l'huile obtenue dans 250 ml de THF. On ajoute cette solution à une solution de

52,65 g de NaHCO_3 dans 10,35 ml d'eau et chauffe le mélange réactionnel à reflux. On ajoute alors, en goutte à goutte et en 50 minutes, une solution de 108,55 g du composé obtenu à l'étape B dans 250 ml de THF et laisse 3 heures sous agitation à reflux. Sous atmosphère d'azote, on élimine l'eau par entraînement azéotropique avec ajout simultané de 600 ml de THF pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute à la solution du tamis moléculaire 4 angström et laisse une nuit sous agitation. Après filtration sous atmosphère d'azote, on obtient 800 ml d'une solution du composé attendu dans le THF qui est directement engagée dans l'étape suivante.

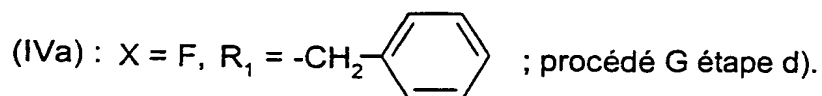
RMN¹H : δ (ppm) : 1,4 : m : 6H ; 2,7 : td : 1H ; 3,3 : m : 2H ; 3,6 : m : 2H ; 3,7 : s : 2H ; 4,0 : s : 2H ; 4,4 : m : 2H ; 7,0-7,4 : m : 8H.

D) 1-{Benzyl[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]amino}-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol.



A 911 ml d'une solution 1M de bromure de vinylmagnésium (XI : Hal" = Br) dans le THF, on ajoute, sous atmosphère d'azote, en 30 minutes et à un débit permettant d'obtenir une température masse de 55°C, la solution du composé obtenu à l'étape précédente dans le THF, puis laisse deux heures sous agitation à 50°C. On hydrolyse le mélange réactionnel en le coulant en 45 minutes sur 1,5 litre d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et, en maintenant une température masse de 30°C. On ajoute 500 ml d'eau. Après décantation, on extrait la phase aqueuse par 1 litre d'éther diisopropylique, joint les phases organiques et évapore sous vide les solvants. On obtient 241 g du composé attendu qui est engagée sans autre traitement à l'étape suivante.

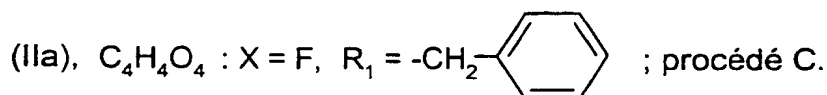
E) 1-[Benzyl(2-hydroxyéthyl)amino]-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol.



On refroidit à 5°C 500 ml de MeOH et, ajoute en goutte à goutte, 57 ml de chlorure d'acétyle en maintenant une température masse de 10°C. On ajoute alors cette solution, en 1 heure et à température ambiante, à une solution de 241 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 500 ml de MeOH et laisse 2 heures sous agitation à température ambiante. On concentre sous vide le mélange réactionnel, dissout le résidu huileux

avec 1 litre d'eau, lave la phase aqueuse par 2 x 500 ml d'éther diisopropylique, alcalinise la phase aqueuse par ajout de 40 g de NaOH en pastilles et extrait par 2 x 800 ml de toluène. On ajoute à la phase organique 500 ml d'eau et 400 ml de toluène et décante. On obtient 2,083 litres d'une solution du composé attendu dans le toluène qui est directement engagée dans l'étape suivante (teneur par HPLC : 91 mg/ml, soit une masse de 189,5 g du composé (IVa) : X = F)).

F) Maléate de 4-benzyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-vinylmorpholine.

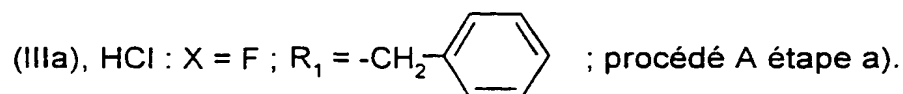


A la solution toluénique du composé obtenu à l'étape précédente, on ajoute 6,4 g de chlorure de benzyltriéthylammonium, puis ajoute une solution fraîchement préparée et chaude de 187 g de NaOH en pastilles dans 187 ml d'eau, la température masse étant de 50°C. On ajoute alors, goutte à goutte, en 2 heures et à un débit permettant de maintenir une température masse de 55°C maximum, 86 ml de chlorure de benzènesulfonyle. Après refroidissement à TA, on ajoute 1 litre d'eau et laisse 15 minutes sous agitation. Après décantation, on lave la phase organique par 2 x 1 litre d'eau et par 1 litre d'une solution saturée de NaCl. On chromatographie la phase organique sur 180 g de silice, puis rince la silice par 400 ml de toluène. On réunit les phases toluéniques et concentre sous vide le solvant. On obtient 137,8 g du composé attendu sous forme de base libre.

On chauffe à reflux une suspension de 50,7 g d'acide maléique dans 284 ml d'AcOEt, puis ajoute une solution de 137,8 g du composé obtenu précédemment base libre dans 62 ml d'AcOEt et laisse 12 heures sous agitation en laissant la température revenir à TA. On refroidit à 0°C, laisse 1 heure sous agitation, essore le précipité formé, le lave par 4 x 50 ml d'AcOEt froid et le sèche sous vide à TA. On obtient 157 g du composé attendu sous forme de maléate.

Rendement : 60 % calculé à partir du composé de départ de l'étape C) de formule (X) : X = F ; Hal = Cl.

G) Chlorhydrate de 2-[4-benzyl-2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.



A une suspension de 245,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 500 ml de toluène, on ajoute 500 ml d'eau puis coule 120 ml d'une solution de soude 10N. Après décantation, on extrait la phase aqueuse par 500 ml de toluène, joint les phases organiques et élimine l'eau par entraînement azéotropique à volume constant par ajout de toluène. On concentre la solution toluénique jusqu'à un volume de 350 ml.

Dans un réacteur "Pilote system", mis sous atmosphère d'azote, on introduit 800 ml d'une solution 0,5M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonane dans le THF et concentre à pression atmosphérique jusqu'à un volume de 400 ml. On ajoute à nouveau 600 ml de la solution 0,5M de 9-BBN dans le THF et reconcentre jusqu'à un volume de 700 ml de THF. On procède alors à un échange de solvant à volume constant par introduction de 700 ml de toluène, la température masse passant de 68°C à 110°C. On refroidit la masse à 20°C et observe la précipitation du dimère du 9-BBN. On ajoute ensuite la solution de 350 ml du composé (IIa) : X = F, préparée ci-dessus et laisse 8 heures sous agitation. On refroidit le mélange réactionnel à 5°C, ajoute 9,6 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium, puis 69 ml de solution de NaOH 10N. On règle la consigne de température masse à 20°C et ajoute 72,3 g d'une solution 11M de peroxyde d'hydrogène dans l'eau (33 %, 130 volumes, d = 1,13) à un débit masse de 1,2 g/mn. Puis on règle la consigne masse à 35°C et ajoute 72,3 g de la solution 11M de peroxyde d'hydrogène à un débit masse de 1,8 g/mn. Enfin on règle la consigne masse à 50°C et ajoute 72,3 g de la solution 11M de peroxyde d'hydrogène à un débit masse de 3 g/mn. On laisse 1 heure sous agitation à 50°C, décante à chaud et obtient 3 phases : toluène/cis-1,5-cyclooctane diol/eau. On élimine la phase aqueuse, lave la phase toluénique par 2 x 200 ml d'eau pour éliminer le diol puis refroidit la phase organique à 20°C et sèche la phase organique sur Na₂SO₄. On ajoute à la phase organique 95 ml d'une solution 6,1M d'HCl dans l'éthanol, amorce par ajout de 1 g de chlorhydrate du composé (IIIa : X = F) et laisse 3 heures sous agitation à TA. On essore le précipité formé, le lave par 3 x 250 ml de toluène et le sèche sous vide à TA. On obtient 164 g du composé attendu sous forme de chlorhydrate.

Rendement : 86 %.

H) 2-[2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, racémique.

(I) : X = F ; procédé A étape b).

Dans un réacteur d'hydrogénation, mis sous atmosphère d'azote, on introduit 16 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 % d'humidité, puis verse avec précaution une solution de 164 g du composé obtenu à l'étape précédente sous forme de chlorhydrate dans 1,6 litre de MeOH. On hydrogène, sous une pression de 3 bars, à 40°C et pendant 3 heures le mélange. Après refroidissement à TA, on filtre le catalyseur sur filtre Whatman[®], lave avec 100 ml de MeOH, ajoute au filtrat 55 ml de NaOH 10N et concentre sous vide le MeOH jusqu'à un volume de 200 ml. On effectue un échange de solvant avec de l'eau par entraînement azéotropique. Après avoir éliminé tout le MeOH, on laisse 1 heure sous agitation, essore le précipité formé, le lave par 2 x 100 ml d'eau et le sèche sous vide une nuit à 40°C. On obtient 102 g du composé attendu.

Rendement : 94,8 %.

I) (R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, sel avec l'acide L-(-)-di-paratoluoyltartrique.

(I) : X = F ; procédé A étape c).

On chauffe à 40°C une suspension de 95 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 1,235 litre de MeOH et ajoute en 1 heure une solution de 150,88 g d'acide L-(-)-di-paratoluoyltartrique dans 475 ml de MeOH. A la moitié de la coulée, on amorce par ajout de 0,4 g de sel résolu et, en fin de coulée, laisse 4 heures et 30 minutes sous agitation en laissant revenir la température à TA. On refroidit à 20°C, poursuit l'agitation pendant 2 heures, essore le précipité formé, le lave par 2 x 100 ml d'EtOH et le sèche sous vide à TA. On obtient 100 g du composé attendu sous forme de sel avec l'acide L-(-)-di-paratoluoyltartrique.

Rendement : 40,8 %.

Rendement final : 19,5 %, calculé à partir du composé de départ de l'étape B) de formule (VIII) : X = F.

Pureté énantiomérique : 97,4 % (e.e. = 94,8 %).

EXEMPLE 4 - Voie de synthèse IV.

(S)-(-)-2-[2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.

(I) : X = F.

A) 2-Phénylhexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazole-3-carboxylate de méthyle, isomère unique, (XVI).

a) (S)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]proline.

Ce composé est commercial.

b) (S)-2-(Anilinocarbonyl)-1-pyrrolidinecarboxylate de benzyle.

A une solution de 20 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère d'azote, 9,7 ml de N-méthylmorpholine, puis refroidit à 0°C cette solution et ajoute, en 45 minutes, 7,7 ml de chloroformiate d'éthyle. On refroidit le milieu réactionnel à 0°C et ajoute, en 45 minutes, 7,3 ml d'aniline. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu huileux par 200 ml d'AcOEt, lave la phase organique par 2 x 200 ml d'une solution tampon pH = 2, par 200 ml d'eau, par 2 x 200 ml d'une solution aqueuse de NaHCO₃ à 10 %, rajoute 200 ml d'AcOEt à la phase organique, puis sèche sur Na₂SO₄, filtre et concentre sous vide le solvant. On reprend le résidu par 100 ml de *tert*-butylméthyléther, laisse 1 heure sous agitation, essore le précipité formé, le lave par 20 ml de *tert*-butylméthyléther et le sèche sous vide à 40°C. On obtient 20,8 g du produit attendu.

Rendement : 80 %.

RMN¹H : δ (ppm) : 1,8 : m : 2H ; 2,2 : m : 2H ; 3,5 : m : 2H ; 4,3 : t.d : 1H ; 4,9 : d : 1H ; 5,1 : d : 1H ; 7,0-7,4 : m : 8H ; 8,6 : m : 2H ; 10 : d : 1H.

c) (S)-N-Phényl-2-pyrrolidinecarboxamide.

On verse avec précaution, sous atmosphère d'azote, une solution de 20 g du composé obtenu à l'étape précédente et 5,3 ml d'HCl concentré dans 300 ml de MeOH sur 2 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 % d'humidité et, hydrogène pendant 2 heures, à pression atmosphérique et à TA. On ajoute 5 ml d'HCl concentré, filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On dissout le résidu dans 200 ml d'eau, lave la phase aqueuse par 200 ml d'AcOEt, alcalinise la phase aqueuse par ajout de 5 g de NaOH en pastilles et extrait par 3 x 200 ml de DCM. On élimine le DCM par entraînement azéotropique avec du THF, puis évapore sous vide le THF. On obtient 11,5 g du produit attendu.

Rendement : 94,5 %.

RMN¹H : δ (ppm) : 1,7 : m : 2H ; 2,0 : m : 2H ; 2,9 : t : 2H ; 3,3 : s : 1H ; 3,7 : m : 1H ; 7,1 : d.d : 1H ; 7,3 : d.d : 1H ; 7,7 : d : 2H ; 9,9 : s : 1H.

d) (S)-N-(2-Pyrrolidinylméthyl)aniline.

On chauffe à reflux, sous atmosphère d'azote, 80 ml d'une solution 1M d'hydrure d'aluminium et de lithium dans le THF et ajoute, lentement, une solution de 12 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 120 ml de THF. On laisse revenir le mélange réactionnel à TA, ajoute, avec précaution, 3 ml d'eau, 3 ml de NaOH 10N et 9 ml d'eau, et laisse une nuit sous agitation à TA. On filtre le mélange et concentre sous vide. On

distille sous vide l'huile obtenue (Eb = 158-164°C/1mbar). On obtient 8,6 g du produit attendu.

Rendement : 76 %.

5 RMN¹H : δ (ppm) : 1,1 : m : 2H ; 1,6 : m : 2H ; 2,6-2,8 : m : 4H ; 3,1 : m : 1H ; 5,3 : t : 1H ; 6,4 : m : 3H ; 7,0 : m : 2H.

e) 2-Phénylhexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazole-3-carboxylate de méthyle, isomère unique.

10 A une solution de 2,64 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 25 ml de toluène, on ajoute 1,89 g d'hydroxyméthoxyacétate de méthyle puis chauffe à reflux pendant 1 heure 30 minutes, en éliminant azéotropiquement l'eau formée. On laisse le mélange réactionnel revenir à TA, ajoute 25 ml d'eau pour dissoudre les insolubles, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,67 g du produit attendu.

15 Rendement : quantitatif.

RMN¹H : δ (ppm) : 1,4-2,0 : m : 4H ; 2,6 : m : 1H ; 3,1 : m : 2H ; 3,5 : m : 1H ; 3,6 : s : 3H ; 3,8 : m : 1H ; 4,8 : s : 1H ; 6,4 : d.d : 2H ; 6,6 : dd : 1H ; 7,1 : dd : 2H.

20 B) (3,4-Difluorophényl)-(2-phénylhexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-yl)méthanone, isomère unique.

(XVII) : X = F ; procédé H étape a).

25 On prépare une solution de bromure de 3,4-difluorophénylmagnésium (XV : X = F, Hal^{'''} = Br) à partir de 0,85 g de magnésium en tournures, 4 g de 1-bromo-3,4-difluorobenzène et 20 ml de THF et conserve à TA cette solution.

30 D'autre part, à un mélange de 0,4 g de magnésium en tournures dans 20 ml de THF, on ajoute, sous atmosphère d'azote, 0,13 ml de 1,2-dichloroéthane et chauffe jusqu'à apparition d'un trouble et d'un dégagement gazeux d'éthylène. On ajoute alors, 1,17 ml de 1,2-dichloroéthane par portions de 0,13 ml et chauffe à reflux pendant 1 heure. On laisse revenir à TA cette suspension de MgCl₂ anhydre ainsi obtenue, ajoute une solution de 3,67 g du composé obtenu à l'étape A) dans 37 ml de THF, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse revenir à TA. Puis on refroidit à -70°C cette solution, ajoute, en maintenant une
35 température masse de -70°C, 20,4 ml de la solution de bromure de 3,4-difluorophénylmagnésium préparée précédemment et laisse 1 heure sous agitation à -70°C. On verse le mélange réactionnel sur 30 ml d'une solution saturée de NH₄Cl et laisse 15 minutes sous agitation. On

concentre sous vide le THF, reprend le résidu par 50 ml d'éther diisopropylique, lave la phase organique par 30 ml d'eau, par 30 ml d'une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide le solvant. On obtient 4,59 g du produit attendu.

5 Rendement : 85 %.

C) 1-(3,4-Difluorophényl)-1-(2-phénylhexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-3-yl)-2-propèn-1-ol, isomère unique.

(XVIII) : X = F ; procédé H étape b).

10 On refroidit à -70°C une solution de 4,59 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de THF, ajoute lentement, en maintenant une température masse de -70°C, 28 ml d'une solution 1M de bromure de vinylmagnésium (XI : Hal" = Br) dans le THF et laisse 1 heure sous agitation à -70°C. On verse le mélange réactionnel sur 30 ml d'une solution saturée de NH₄Cl, décante et concentre sous vide le solvant de la phase organique. On extrait le résidu par 70 ml d'éther diéthylique, lave la phase organique par 30 ml d'eau et engage directement cette phase organique à l'étape suivante.

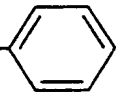
15 D) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-hydroxybut-3-énal, isomère unique.

(XIX) : X = F ; procédé H étape c).

20 On refroidit à 5°C la solution étherée obtenue à l'étape précédente, ajoute 174 ml d'HCl à 2 % et laisse une nuit sous agitation à 5°C. On lave la phase organique par 30 ml d'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide le solvant. On obtient 2,67 g du produit attendu.

25 Rendement : 96 % (calculé à partir du composé de départ de l'étape C de formule (XVII) : X = F.

E) (S)-(-)-1-[Benzyl(2-hydroxyéthyl)amino]-2-(3,4-difluorophényl)but-3-èn-2-ol.

(IVa) : X = F, R₁ = -CH₂- ; procédé H étape d).

30 A une solution de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 34 ml d'acétonitrile, on ajoute 1,2 ml de 2-(benzylamino)-1-éthanol, puis 3,63 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 3 gouttes d'acide acétique, et laisse 1 heure sous agitation à TA. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 50 ml d'HCl 1,2M, concentre sous vide la phase organique, lave la phase aqueuse par 50 ml d'éther diisopropylique, alcalinise la phase aqueuse par ajout de 7 ml de NaOH 10N, extrait par 50 ml d'éther diisopropylique, lave la phase organique par 2 x 50 ml d'eau,

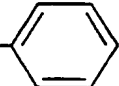
35

sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1 g du produit attendu.

Rendement : 35 %.

Pureté énantiomérique : 99,4 % (e.e. = 98,8 %).

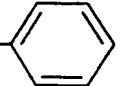
5 F) (S)-(-)-4-Benzyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-vinylmorpholine.

(IIa) : $X = \text{F}$, $R_1 = -\text{CH}_2-$  ; procédé C.

10 A une solution de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 12 ml de toluène, on ajoute 0,04 g de chlorure de benzyltriéthylammonium, puis ajoute une solution fraîchement préparée et chaude de 2,34 g de NaOH en pastilles dans 2,4 ml d'eau, la température du milieu s'élevant à 45°C. On ajoute alors, en maintenant la température à 50°C, 0,55 ml de chlorure de benzènesulfonyle. Après refroidissement à TA, on ajoute 10 ml d'eau et laisse 1 heure sous agitation. Après
15 décantation, on lave la phase organique par 2 x 50 ml d'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur 60 g de silice en éluant par le mélange cyclohexane/éther diéthylique (90/10 ; v/v). On obtient 0,8 g du produit attendu.

Rendement : 70 %.

G) (S)-(-)-(2-[4-Benzyl-2-(3,4-difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.

20 (IIIa) : $X = \text{F}$, $R_1 = -\text{CH}_2-$  ; procédé A étape a).

25 A 0,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, on ajoute, sous atmosphère d'azote, 6 ml d'une solution 0,5M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonane dans le THF, amène la température masse à 25°C et laisse 24 heures sous agitation. On rajoute 6 ml de THF, refroidit le mélange réactionnel à 0°C, ajoute, par portions de 5 x 0,2 ml une solution contenant 1 ml d'une solution 11M (130 volumes) de peroxyde d'hydrogène dans l'eau et 0,64 g de NaOH pastilles et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On concentre le THF sous vide, extrait le résidu par 10 ml de toluène, lave la phase organique par 2 x 10 ml d'eau, sèche sur
30 MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie l'huile obtenue sur 20 g de silice en éluant par le mélange DCM/éther diéthylique (73/3 ; v/v). On obtient 0,78 g du produit attendu.

Rendement : 93 %.

H) (S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.

(I) : X = F ; procédé A étape b).

A 0,078 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 % d'humidité on ajoute, sous atmosphère d'azote, une solution de 0,78 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de MeOH et 0,195 ml d'HCl concentré. On hydrogène pendant 2 heures, à pression atmosphérique et à TA. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,5 g du produit attendu.

Rendement : 85 %.

Pureté énantiomérique : 99,95 %.

EXEMPLE 5 - Voie de synthèse V.

(S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.

(I) : X = F.

A) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-hydroxybut-3-ène, isomère unique.

Ce composé est préparé en utilisant les modes opératoires des étapes A, B, C et D de l'EXEMPLE 4.

B) 2-(3,4-Difluorophényl)but-3-ène-1,2-diol, isomère unique.

(XX) : X = F ; procédé I étape d).

On refroidit à 0°C une solution de 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 110 ml de toluène et ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,3 g de borohydrure de sodium dans 10 ml d'EtOH. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 100 ml d'une solution saturée de NH₄Cl, après décantation lave la phase organique par 3 x 30 ml d'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu huileux sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/éther diéthylique (90/10 ; v/v). On obtient 1 g du produit attendu.

Rendement : 31 %.

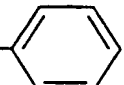
C) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-vinyloxirane, isomère unique.

(VII) : X = F ; procédé I étape e).

A une solution de 2 g de NaOH en pastilles dans 2 ml d'eau, on ajoute une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,04 g de chlorure de benzyltriéthylammonium dans 5 ml de DCM, puis coule, à TA, 0,91 g de chlorure de benzènesulfonyle, la température masse s'élevant à 35°C. On rajoute 5 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 20 ml d'eau et dilue avec 20 ml de DCM. Après décantation, on lave la phase organique par 4 x 10 ml d'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,91 g du produit attendu.

Rendement : quantitatif.

D) (S)-(-)-1-[Benzyl(2-hydroxyéthyl)amino]-2-(3,4-difluorophényl)but-3-én-2-ol.

(IVa) : $X = F$, $R_1 = -CH_2-$  ; procédé I étape f).

5 A une solution de 0,894 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 4,5 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,742 g de 2-(benzylamino)-1-éthanol puis chauffe à reflux pendant 24 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par 20 ml de toluène, lave la phase organique par 3 x 10 ml d'eau, acidifie par ajout de 20 ml d'HCl 0,5N et extrait par 10 ml d'eau. On lave la phase aqueuse acide par 10 ml de toluène, alcalinise par ajout de 0,41 g de NaOH en pastilles, extrait par 20 ml de toluène, lave la phase organique par 3 x 10 ml d'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,99 g du produit attendu.

15 Rendement : 60 %.

Pureté énantiomérique : 98,8 % (e.e. = 97,6 %).

E) (S)-(-)-2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol.

(I) : $X = F$; procédé C puis procédé A étapes a) et b).

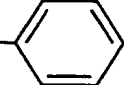
20 On procède comme aux étapes F, G et H de l'EXEMPLE 4, à partir du composé obtenu à l'étape précédente, et obtient le produit attendu.

EXEMPLE 6 - Voie de synthèse VI.

(R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, sel avec l'acide L-(-)-diparatoluoyltartrique.

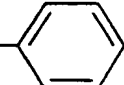
(I) : $X = F$.

25 A) Maléate de 4-benzyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-vinylmorpholine, (IIa),

(IIa) : $C_4H_4O_4$: $X = F$, $R_1 = -CH_2-$ 

Ce composé est préparé en utilisant les modes opératoires des étapes A, B, C et D de l'Exemple 1.

B) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-vinylmorpholine-4-carboxylate de benzyle.

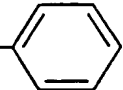
(IIb) : $X = F$, $R_1 = -COO-CH_2-$  ; procédé B.

30

On chauffe à 60°C un mélange de 41,98 g du composé obtenu à l'étape A sous forme de base libre (huile) et 0,55 g de K₂CO₃, puis ajoute, sous atmosphère d'azote, en goutte à goutte et en 25 minutes,

28,68 g de chloroformiate de benzyle et laisse 5 heures sous agitation à 20 C°. On ajoute au mélange réactionnel encore chaud 100 ml de toluène et 70 ml d'eau, puis après décantation, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide le solvant. On obtient 64 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

C) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)morpholine-4-carboxylate de benzyle.

(IIIb) : X = F, R₁ = -COO-CH₂- ; procédé A étape a).

A un mélange de 2,21 g de borohydrure de sodium dans 50 ml de THF, on ajoute, sous atmosphère d'azote et en 15 minutes, une solution de 6,35 g de chlorure de triméthyl silyle dans 8 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite, en goutte à goutte, une solution de 7,17 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 11 ml de THF, laisse 1 heure sous agitation à TA, puis chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse une nuit sous agitation en laissant revenir la température à TA. On ajoute au mélange réactionnel, en goutte à goutte et avec précaution, 1,05 ml d'eau puis concentre sous vide le THF. On reprend le résidu par 60 ml de toluène, ajoute 0,24 g d'hydrogènesulfate de tétrabutylammonium, puis lentement 5,4 ml de NaOH 10N et ensuite 3,8 ml d'une solution 11M de peroxyde d'hydrogène dans l'eau (33 %, 130 volumes, d = 1,13), la température masse atteignant 45°C. Après 15 minutes sous agitation, on ajoute 60 ml d'eau au mélange réactionnel, après décantation, lave deux fois la phase organique à l'eau (pH = 7), sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 4,83 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

D) 2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, racémique.

(I) : X = F ; procédé A étape b).

A 0,05 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 % d'humidité, on ajoute, sous atmosphère d'azote, une solution de 0,77 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 2,3 ml de toluène. On hydrogène pendant 2 heures et 30 minutes, à pression atmosphérique et à 40°C. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau au mélange, acidifie par ajout de 0,105 ml d'HCl concentré et filtre. Après décantation on lave la phase aqueuse acide au toluène, alcalinise par ajout de 0,141 ml de NaOH 10N et laisse 1 heure sous agitation à TA. On essore le précipité

formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide à 60°C. On obtient 0,17 g du produit attendu.

E) (R)-(+)-2-[2-(3,4-Difluorophényl)morpholin-2-yl]-1-éthanol, sel avec l'acide L-(-)-diparatoluoyltartrique.

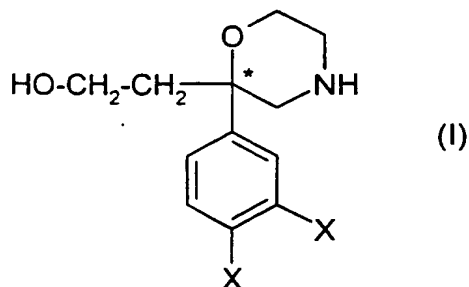
5

(I) : X = F ; procédé A étape c).

On procède comme à l'étape G de l'EXEMPLE 1, à partir du composé obtenu à l'étape précédente, et obtient le produit attendu.

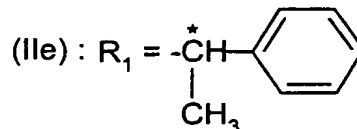
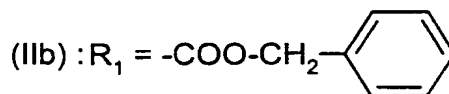
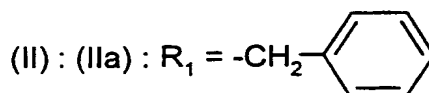
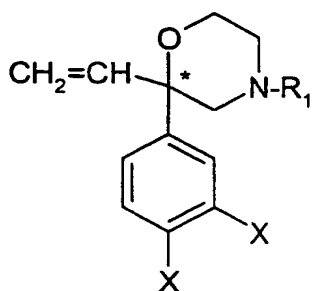
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :

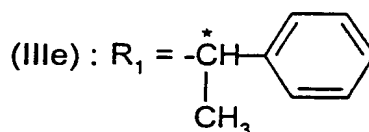
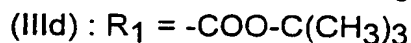
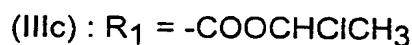
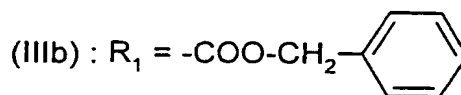
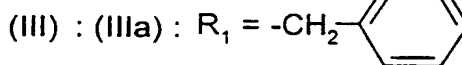
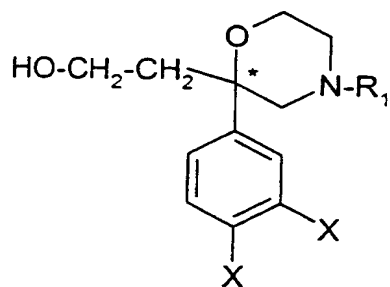


dans laquelle X représente un atome d'halogène, de ses sels avec des acides minéraux ou organiques ou de ses sels avec des acides organiques optiquement actifs, caractérisé en ce que :

a) on transforme un composé, sous forme racémique, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme énantiomériquement pure, de formule :



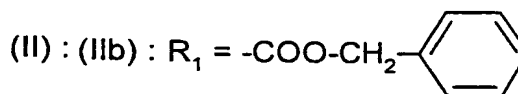
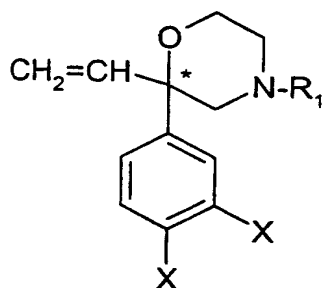
dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) et R_1 représente un groupe N-protecteur choisi parmi un groupe benzyle, un groupe benzyloxycarbonyl, un groupe 1-chloroéthylloxycarbonyl, un groupe *tert*-butylloxycarbonyl ou un groupe α -méthylbenzyle, en un composé, sous forme racémique, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme énantiomériquement pure, de formule :



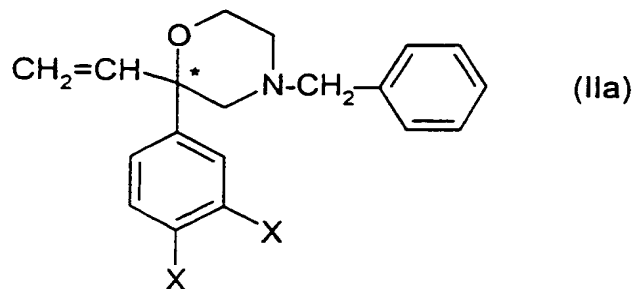
b) on déprotège le composé de formule (III) ainsi obtenu ;

c) le cas échéant, lorsque le composé de formule (I) ainsi obtenu est sous forme racémique, on sépare les énantiomères, et, éventuellement, on transforme le composé de formule (I), énantiomériquement pur, en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on prépare un composé, sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique, de formule :

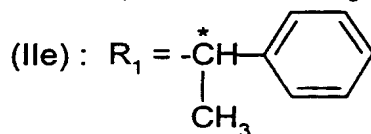
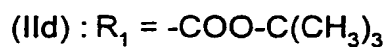
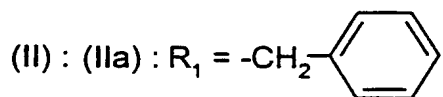
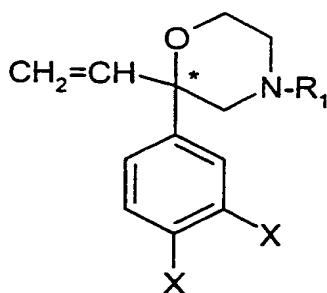


dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 représente un groupe benzyloxycarbonyle ou un groupe 1-chloroéthylloxycarbonyle, par réaction d'un composé, sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique, de formule :

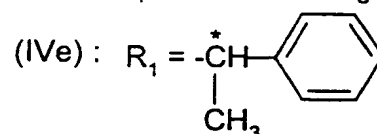
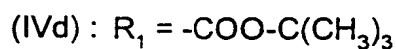
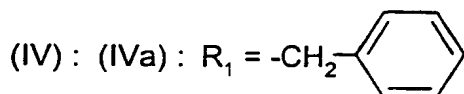
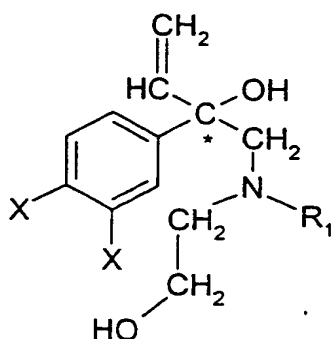


dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (II), avec du chloroformiate de benzyle ou du chloroformiate de 1-chloroéthyle, en présence d'une base, avec ou sans solvant.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on prépare un composé, sous forme énantiomériquement pure, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme racémique, de formule :



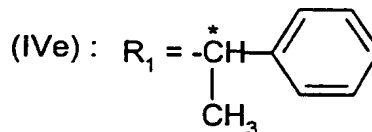
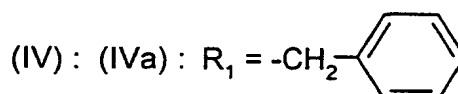
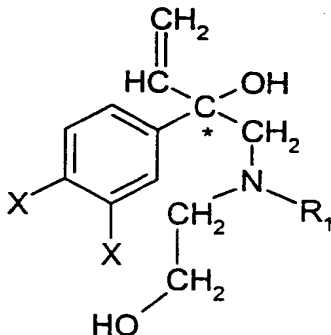
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 représente un groupe benzyle, un groupe *tert*-butyloxycarbonyl ou un groupe α -méthylbenzyle, de ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques, par cyclisation d'un composé, sous forme énantiomériquement pure, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ou sous forme de racémique, de formule :



dans laquelle X et R_1 sont tels que définis pour un composé de formule (II), et, éventuellement on transforme le composé de formule (II) ainsi obtenu en un de ses sels.

5

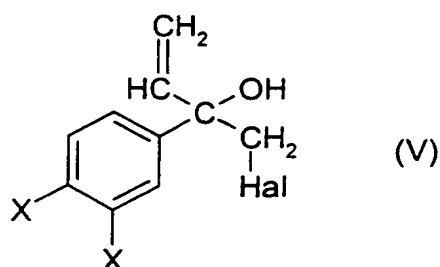
4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'on prépare un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



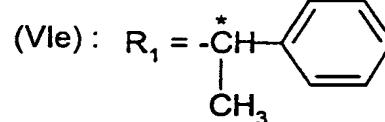
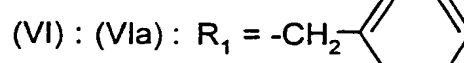
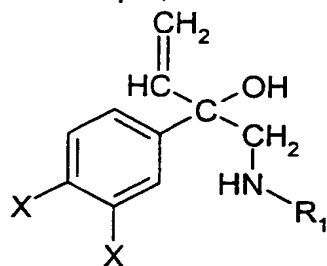
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 représente un groupe benzyle ou un groupe α -méthylbenzyle, de ses sels avec des acides minéraux ou organiques :

10

- a) par réaction d'un composé, sous forme racémique, de formule :



dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (IV) et Hal représente un atome d'halogène, avec la benzylamine ou avec la (R)(+) ou la (S)(-)- α -méthylbenzylamine, en présence d'une base, dans un solvant inerte, pour obtenir un composé, sous forme racémique, de formule :



b) par séparation des énantiomères ou des diastéréoisomères du composé de formule (VI) ainsi obtenu ;

c) par réaction du composé de formule (VI), énantiomériquement pur ainsi obtenu :

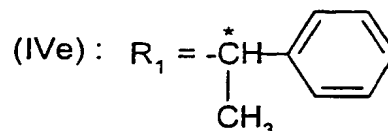
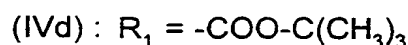
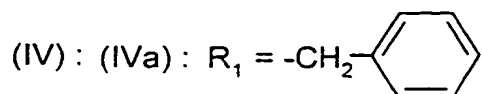
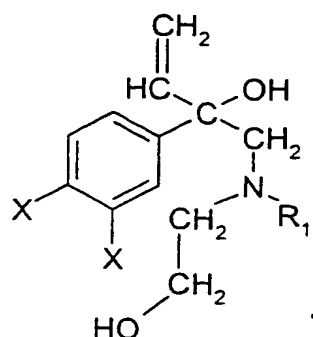
- soit avec de l'oxyde d'éthylène, en présence catalytique d'un acide, dans un solvant inerte ;

- soit avec un composé de formule $Hal'''-CH_2-CH_2-O-R_2$ (XXI) dans laquelle R_2 représente un groupe O-protecteur et Hal''' représente un atome d'halogène, en présence d'une base, dans un solvant inerte, suivi de la déprotection du groupe O-protecteur :

et éventuellement, par transformation du composé de formule (IV), énantiomériquement pur, ainsi obtenu en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

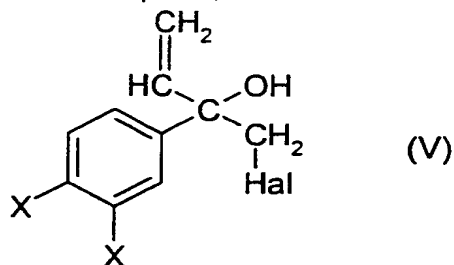
5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce qu'à l'étape a), on utilise un composé de formule (V) dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome.

6. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'on prépare un composé, sous forme racémique ou sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, de formule :



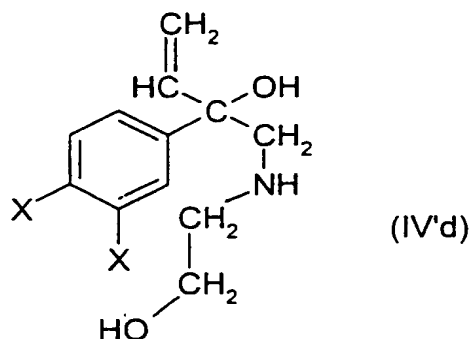
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 représente le groupe benzyle, le groupe *tert*-butyloxycarbonyl ou le groupe α -méthylbenzyle, ou l'un de ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques :

a) par réaction d'un composé, sous forme racémique, de formule :



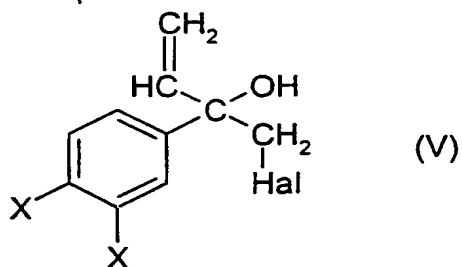
dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (IV) et Hal représente un atome d'halogène, soit avec du 2-(benzylamino)-1-éthanol, soit avec du 2-amino-1-éthanol ou soit avec du (R) ou (S)-2-(α -méthylbenzylamino)-1-éthanol, en présence d'une base et dans un solvant inerte, et, éventuellement par transformation du composé de formule (IVa) ou (IVe) ainsi obtenu en un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

b) le cas échéant, lorsqu'à l'étape a), le composé de formule (V) est mis en œuvre avec du 2-amino-1-éthanol, par réaction du composé ainsi obtenu de formule :



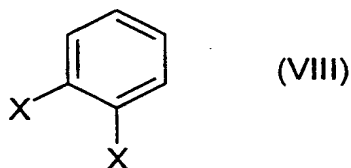
avec du di-*tert*-butyldicarbonate, en présence d'une base et dans un solvant inerte pour obtenir le composé de formule (IVd).

- 5 7. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'on utilise un composé de formule (V) dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome.
8. Procédé selon l'une des revendications 4 ou 6 caractérisé en ce que l'on prépare un composé de formule :

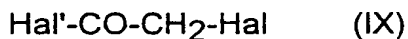


- 10 dans laquelle X représente un atome d'halogène et Hal représente un atome d'halogène :

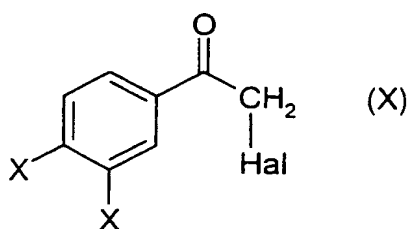
a) par réaction d'un composé de formule :



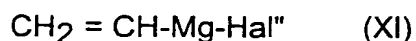
- 15 dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (V), avec un composé de formule :



dans laquelle Hal' et Hal représentent un atome d'halogène, en présence d'un acide de Lewis et dans un solvant inerte, pour obtenir un composé de formule :



b) par réaction du composé de formule (X) ainsi obtenu avec un composé de formule :

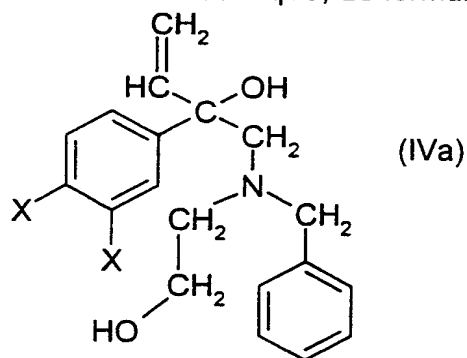


5 dans laquelle Hal'' représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse pour obtenir le composé de formule (V).

9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'on prépare un composé de formule (V) dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome.

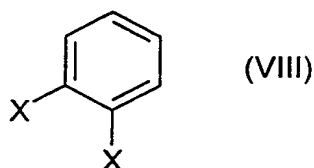
10 10. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on utilise un composé de formule (IX) dans laquelle Hal' et Hal représentent chacun indépendamment un atome de chlore ou de brome et à l'étape b) on utilise un composé de formule (XI) dans laquelle Hal'' représente un atome de chlore ou de brome.

15 11. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'on prépare un composé, sous forme racémique, de formule :

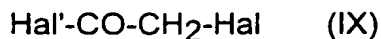


dans laquelle X représente un atome d'halogène, ou l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques

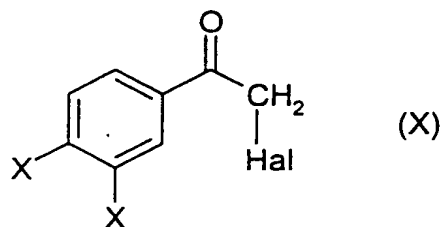
20 a) par réaction d'un composé de formule :



dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (IVa), avec un composé de formule :

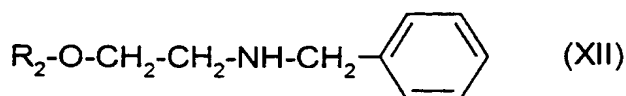


dans laquelle Hal' et Hal représentent un atome d'halogène, en présence d'un acide de Lewis et dans un solvant inerte, pour obtenir un composé de formule :



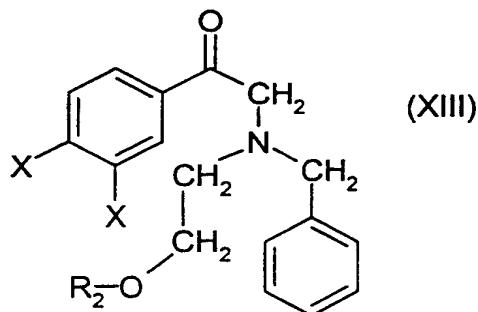
5

b) par réaction du composé de formule (X) ainsi obtenu, avec un composé de formule :



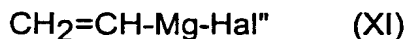
dans laquelle R₂ représente un groupe O-protecteur, en présence d'une base et dans un solvant inerte, pour obtenir un composé de formule :

10

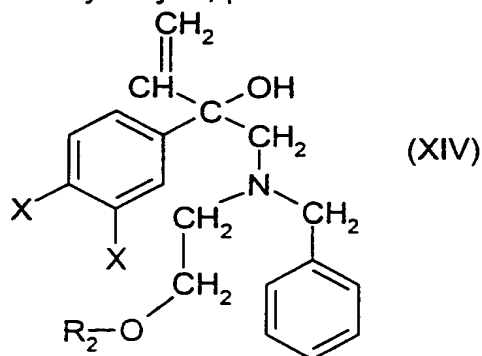


c) par réaction du composé de formule (XIII) ainsi obtenu avec un composé de formule :

15

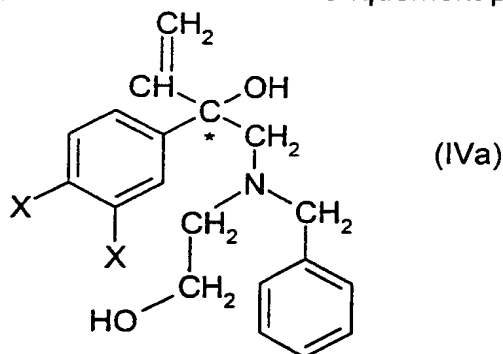


dans laquelle Hal'' représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse, pour obtenir un composé de formule :



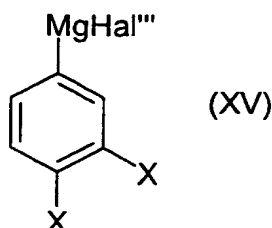
d) par déprotection du composé de formule (XIV) et, éventuellement, par transformation du composé de formule (IVa) ainsi obtenu en un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

12. Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on utilise un composé de formule (IX) dans laquelle Hal et Hal' représentent chacun indépendamment un atome de chlore ou de brome, à l'étape b) on utilise un composé de formule (XII) dans laquelle R₂ représente un groupe tétrahydropyran-2-yle et à l'étape c) on utilise un composé de formule (XI) dans laquelle Hal'' représente un atome de chlore ou de brome.
13. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'on prépare un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



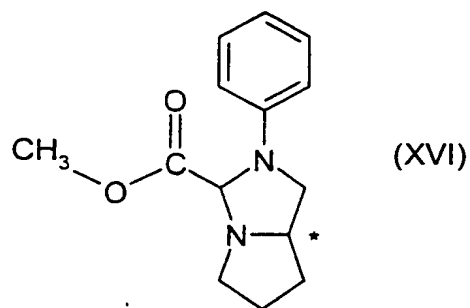
dans laquelle X représente un atome d'halogène, ou l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques :

a) par réaction d'un composé de formule :



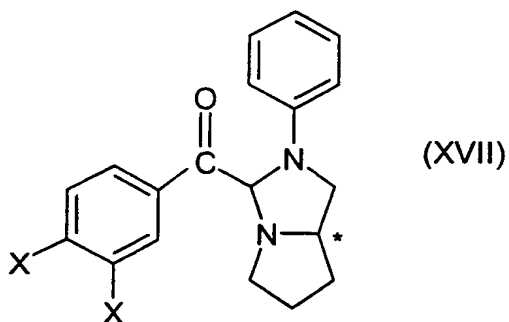
dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (IVa) et Hal''' représente un atome d'halogène, avec le (R)- ou le (S)-2-phényl-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]imidazole-3-carboxylate de méthyle, de formule :

63

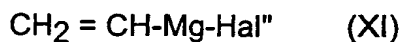


en présence de chlorure de magnésium, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :

5

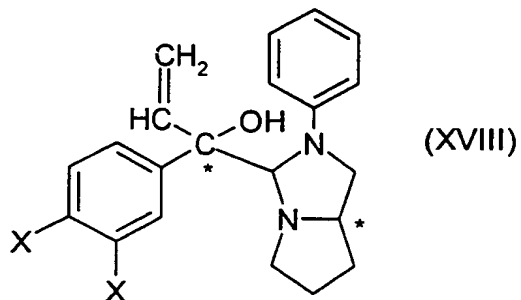


b) par réaction du composé de formule (XVII) ainsi obtenu avec un composé de formule :



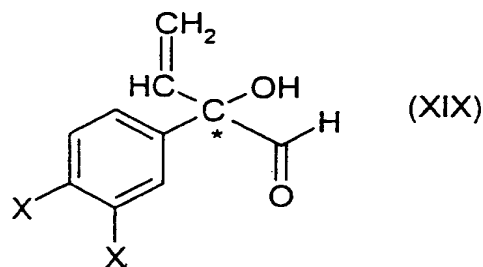
10

dans laquelle Hal'' représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



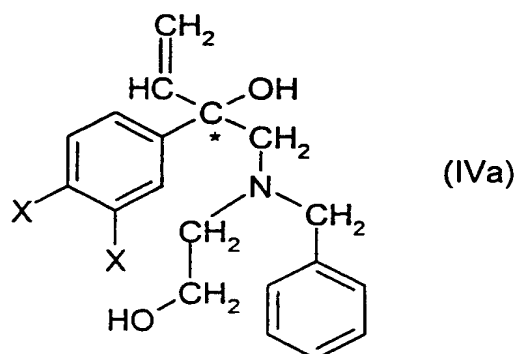
15

c) par hydrolyse du composé de formule (XVIII) ainsi obtenu par action d'un acide, dans un solvant inerte en mélange avec de l'eau, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



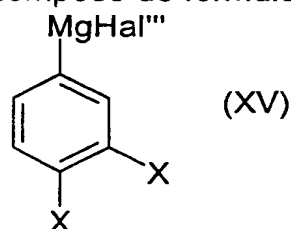
d) par réaction du composé de formule (XIX) ainsi obtenu avec du 2-(benzylamino)-1-éthanol en présence d'un acide, dans un solvant inerte, puis réduction du sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur, et, éventuellement, transformation du composé de formule (IVa), énantiomériquement pur, en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

14. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'on prépare un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



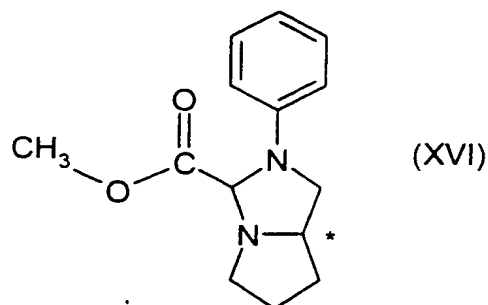
dans laquelle X représente un atome d'halogène, ou l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques :

- a) par réaction d'un composé de formule :



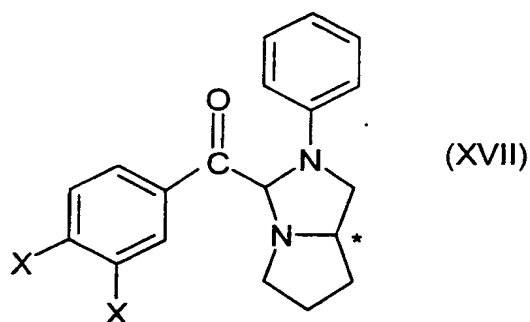
dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (IVa) et Hal^{'''} représente un atome d'halogène, avec le (R)- ou le (S)-2-phényl-hexahydro-pyrrolo[1,2-c]imidazole-3-carboxylate de méthyle, de formule :

65



en présence de chlorure de magnésium, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :

5

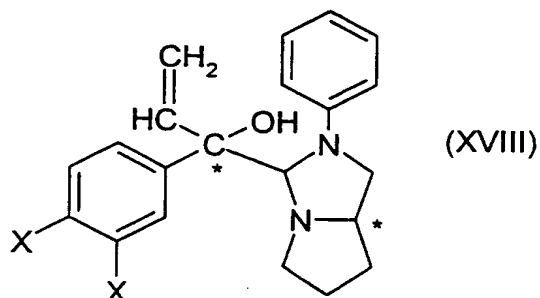


b) par réaction du composé de formule (XVII) ainsi obtenu avec un composé de formule :



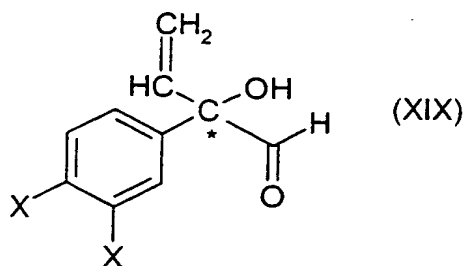
10

dans laquelle Hal'' représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte, suivi d'une hydrolyse, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :

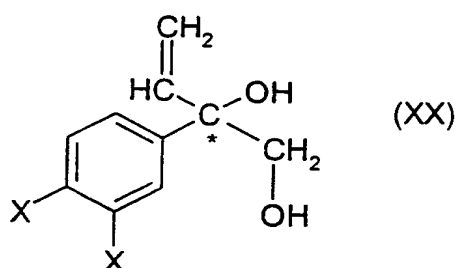


15

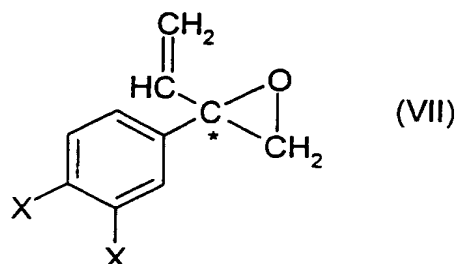
c) par hydrolyse du composé de formule (XVIII) ainsi obtenu par action d'un acide, dans un solvant inerte en mélange avec de l'eau, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



d) par réduction du composé de formule (XIX) ainsi obtenu, au moyen d'un agent réducteur, dans un solvant inerte, pour obtenir un composé de formule :



e) par cyclisation du composé de formule (XX) ainsi obtenu, pour obtenir un composé, sous forme énantiomériquement pure, de formule :



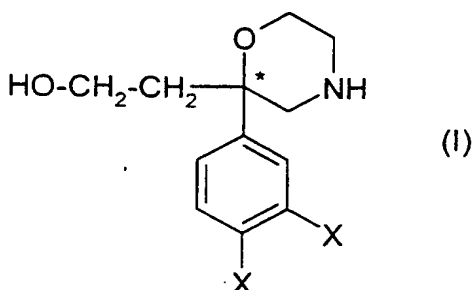
f) par réaction du composé de formule (VII) ainsi obtenu avec du 2-(benzylamino)-1-éthanol, en présence d'une base et dans un solvant inerte, et, éventuellement, transformation du composé de formule (IVa), énantiomériquement pur, ainsi obtenu en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

15. Procédé selon l'une des revendications 13 ou 14 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on utilise un composé de formule (XV) dans laquelle Hal''' représente un atome de chlore ou de brome et à l'étape b) on utilise un composé de formule (XI) dans laquelle Hal'' représente un atome de chlore ou de brome.

16. Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 13 ou 14 caractérisé en ce que l'on prépare des composés de formule (I), (IIa),

(IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IVa), (IVd), (IVe) ou (V) dans lesquelles X représentent un atome de chlore ou un atome de fluor.

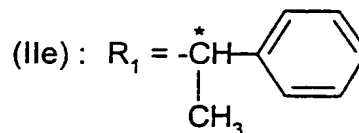
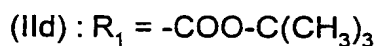
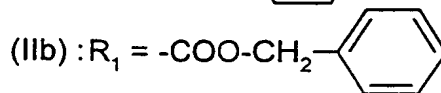
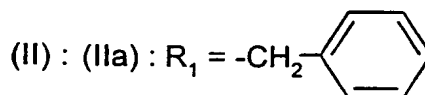
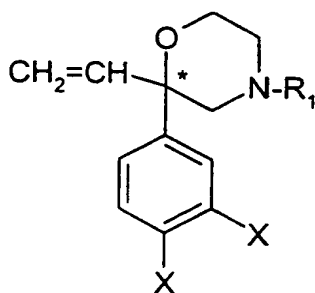
17. Composé de formule :



5 dans laquelle X représente un atome d'halogène, énantiomériquement pur, sous forme de sel optiquement actif avec des acides organiques optiquement actifs.

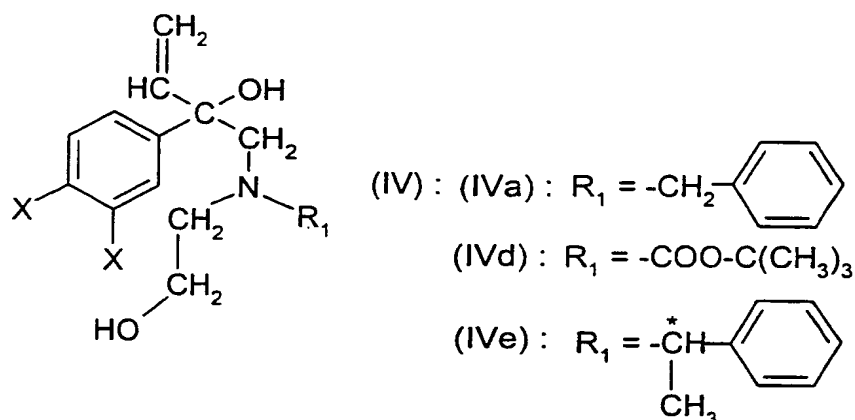
18. Composé selon la revendication 17 sous forme de sel avec l'acide L-(-) ou D-(+)-diparatoluoyltartrique.

10 19. Composé de formule :



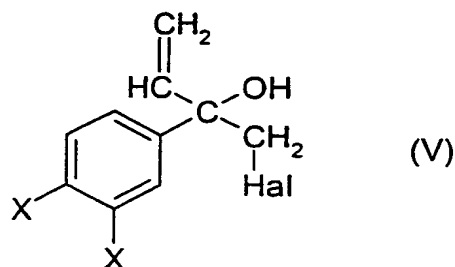
15 dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 représente un groupe N-protecteur choisi parmi un groupe benzyle, un groupe benzyloxycarbonyl, un groupe 1-chloroéthylloxycarbonyl, un groupe *tert*-butyloxycarbonyl ou un groupe α -méthylbenzyle, sous forme racémique, sous forme énantiomériquement pure ou sous forme d'un mélange de diastéréoisomères et ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

20. Composé de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_1 représente un groupe benzyle, un groupe *tert*-butyloxycarbonyl ou un groupe α -méthylbenzyle, sous forme racémique, sous forme énantiomériquement pure ou sous forme d'un mélange de diastéréoisomères et ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

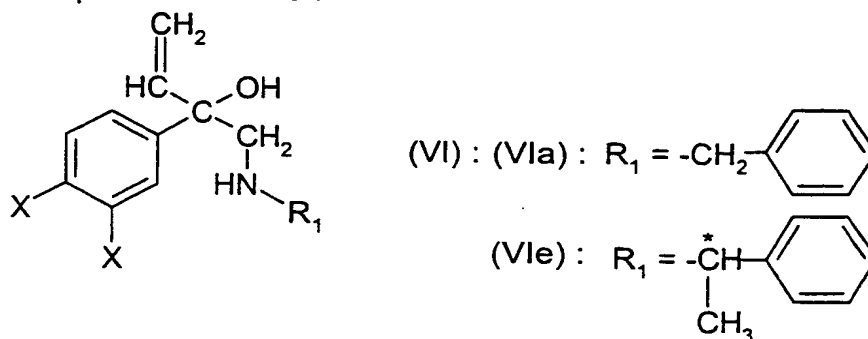
21. Composé de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et Hal représente un atome d'halogène.

22. Composé selon la revendication 21 de formule (V) dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome.

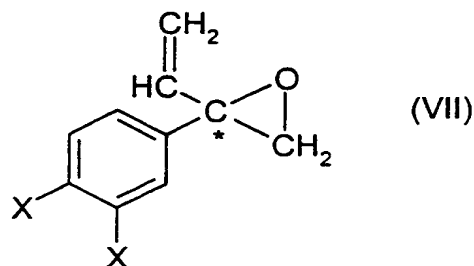
23. Composé de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₁ représente un groupe benzyle ou un groupe α-méthylbenzyle, sous forme racémique, sous forme énantiomériquement pure ou sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, et ses sels avec des acides minéraux ou organiques ou ses sels avec des acides optiquement actifs.

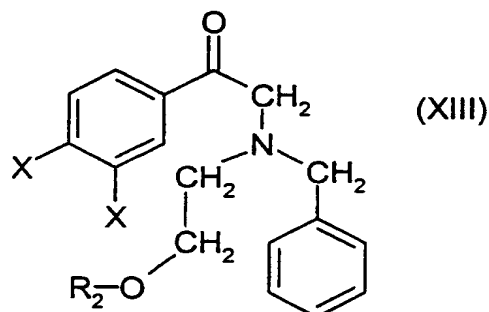
24. Composé de formule (VIa) selon la revendication 23, énantiomériquement pur, sous forme de sel avec l'acide L-(+) ou D-(-)-mandélique.

25. Composé de formule :



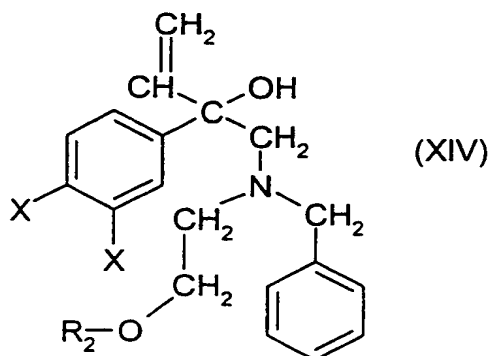
dans laquelle X représente un atome d'halogène, sous forme racémique ou sous forme énantiomériquement pure.

26. Composé de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₂ représente un groupe O-protecteur, et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

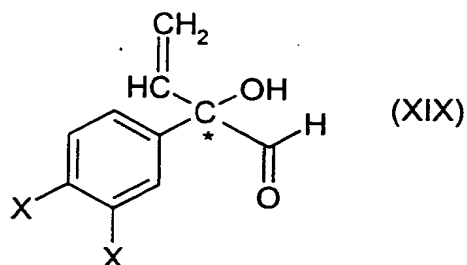
27. Composé de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₂ représente un groupe O-protecteur, et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

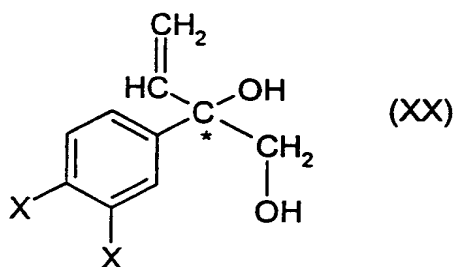
28. Composé selon la revendication 26 ou 27 de formule (XIII) ou (XIV) dans lesquelles R₂ représente un groupe tétrahydropyran-2-yle.

29. Composé de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène, sous forme racémique ou sous forme énantiomériquement pure.

30. Composé de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène, sous forme racémique ou sous forme énantiomériquement pure.

31. Composé selon l'une des revendications 17 à 30 de formule (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII), (XIII), (XIV), (XIX) ou (XX) dans lesquelles X représente un atome de chlore ou un atome de fluor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/FR 00/01966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D265/30 C07C215/30 C07C271/16 C07C33/30 C07D303/08
C07D309/12 C07C47/273 C07C33/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TAKAHIDE N. ET AL: "An efficient synthesis of enantiomerically pure 2-(2R)-arylmorpholin 2-yl!ethanols, key intermediates of tachykinin receptor antagonist" TETRAHEDRON : ASYMMETRY, no. 9, 1998, pages 3251-3262, XP002150499 OXFORD GB cited in the application the whole document	1-30
Y	WO 96 23787 A (SANOFI SA) 8 August 1996 (1996-08-08) cited in the application claims	1-30
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2000

Date of mailing of the international search report

08/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio Application No

PCT/FR 00/01966

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	K. A. VAN HOUTEN ET AL: "A new strategy for the design of monoamine oxidase inactivators. Exploratory studies with tertiary allylic and propargylic amino alcohols" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 120, no. 24, 1998, pages 5864-5872, XP002150500 DC US the whole document ---	1-30
A	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Informationssysteme GmbH; Frankfurt DE, XP002150501 abstract & SYNTH. COMMUN., vol. 19, no. 19, 1989, pages 3313-3322, ---	1
A	WO 99 28307 A (YAMAGUCHI TAKESHI ;SANKYO CO (JP); NISHI TAKAHIDE (JP)) 10 June 1999 (1999-06-10) claims ---	1-30
P,A	WO 00 39072 A (MANCINI SARAH ELIZABETH ;UPJOHN CO (US); HENEGAR KEVIN E (US); MAI) 6 July 2000 (2000-07-06) claims -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01966

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9623787 A	08-08-1996	FR 2729952 A	02-08-1996
		FR 2729953 A	02-08-1996
		FR 2729954 A	02-08-1996
		AU 3013399 A	19-08-1999
		AU 707901 B	22-07-1999
		AU 4666996 A	21-08-1996
		BR 1100937 A	01-08-2000
		CA 2211668 A	08-08-1996
		CN 1172483 A	04-02-1998
		CZ 9702436 A	12-11-1997
		EP 0807111 A	19-11-1997
		FI 973148 A	29-09-1997
		HU 9800295 A	28-10-1999
		IL 116957 A	20-06-1999
		JP 11507324 T	29-06-1999
		NO 973479 A	29-09-1997
		PL 321640 A	22-12-1997
		US 5977359 A	02-11-1999
		US 5641777 A	24-06-1997
		US 5780466 A	14-07-1998
		US 5869663 A	09-02-1999
		ZA 9600694 A	26-08-1996
W0 9928307 A	10-06-1999	AU 1352399 A	16-06-1999
		JP 11240880 A	07-09-1999
		NO 20002833 A	03-08-2000
W0 0039072 A	06-07-2000	AU 2381900 A	31-07-2000



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/01966

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D265/30 C07C215/30 C07C271/16 C07C33/30 C07D303/08
C07D309/12 C07C47/273 C07C33/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	TAKAHIDE N. ET AL: "An efficient synthesis of enantiomerically pure 2-((2R)-arylmorpholin 2-yl)ethanols, key intermediates of tachykinin receptor antagonist" TETRAHEDRON : ASYMMETRY, no. 9, 1998, pages 3251-3262, XP002150499 OXFORD GB cité dans la demande le document en entier	1-30
Y	WO 96 23787 A (SANOFI SA) 8 août 1996 (1996-08-08) cité dans la demande revendications	1-30



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demand. internationale No

PCT/FR 00/01966

G (suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	K. A. VAN HOUTEN ET AL: "A new strategy for the design of monoamine oxidase inactivators. Exploratory studies with tertiary allylic and propargylic amino alcohols" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 120, no. 24, 1998, pages 5864-5872, XP002150500 DC US le document en entier ---	1-30
A	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Informationssysteme GmbH; Frankfurt DE, XP002150501 abrégé & SYNTH. COMMUN., vol. 19, no. 19, 1989, pages 3313-3322, ---	1
A	WO 99 28307 A (YAMAGUCHI TAKESHI ;SANKYO CO (JP); NISHI TAKAHIDE (JP)) 10 juin 1999 (1999-06-10) revendications ---	1-30
P,A	WO 00 39072 A (MANCINI SARAH ELIZABETH ;UPJOHN CO (US); HENEGAR KEVIN E (US); MAI) 6 juillet 2000 (2000-07-06) revendications -----	1-30

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux nombres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/01966

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9623787 A	08-08-1996	FR 2729952 A	02-08-1996
		FR 2729953 A	02-08-1996
		FR 2729954 A	02-08-1996
		AU 3013399 A	19-08-1999
		AU 707901 B	22-07-1999
		AU 4666996 A	21-08-1996
		BR 1100937 A	01-08-2000
		CA 2211668 A	08-08-1996
		CN 1172483 A	04-02-1998
		CZ 9702436 A	12-11-1997
		EP 0807111 A	19-11-1997
		FI 973148 A	29-09-1997
		HU 9800295 A	28-10-1999
		IL 116957 A	20-06-1999
		JP 11507324 T	29-06-1999
		NO 973479 A	29-09-1997
		PL 321640 A	22-12-1997
		US 5977359 A	02-11-1999
		US 5641777 A	24-06-1997
		US 5780466 A	14-07-1998
		US 5869663 A	09-02-1999
		ZA 9600694 A	26-08-1996
WO 9928307 A	10-06-1999	AU 1352399 A	16-06-1999
		JP 11240880 A	07-09-1999
		NO 20002833 A	03-08-2000
WO 0039072 A	06-07-2000	AU 2381900 A	31-07-2000



1
2

3
4